Laboratorio di Patologia Generale ed Istologia della Regia Università di Pavia
diretto dal Prof. GOLGI

19

RICERCHE SULLA ORIGINE

DELLE

"PLASMAZELLEN"

per il

DOTT. EMILIO VERATTI

(Tesi di Libera Docenza)

PAVIA
PREMIATO STABILIMENTO TIPOGRAFICO SUCC. BIZZONI
— Corso Vitt. Eman. num. 73 —
1905.

Laboratorio di Patologia Generale ed Istologia della Regia Università di Pavia
diretto dal Prof. GOLGI

RICERCHE SULLA ORIGINE

DELLE

"PLASMAZELLEN"

per il

DOTT. EMILIO VERATTI

PAVIA
PREMIATO STABILIMENTO TIPOGRAFICO SUCC. BIZZONI
— Corso Vitt. Eman. num. 73 —
1905.

Laboratorio di Patologia Generale ed Istologia della R. Università di Pavia
diretto dal Prof. GOLGI

25 FEB 26

RICERCHE

SULLA ORIGINE DELLE " PLASMAZELLEN „

per il Dott. **EMILIO VERATTI**

Nell' intraprendere uno studio sulle *Plasmazellen*, * scorrendo i numerosi lavori pubblicati sull' argomento, si riceve l' impressione che si tratti di una questione estremamente complessa; le opinioni degli autori su questo capitolo della isto-patologia, sono così discordanti fra di loro quasi in ogni punto, che riesce assai difficile il formulare un concetto sintetico rappresentante il frutto di tutto il lavoro fin qui compiuto e che possa servire di punto di partenza a successive indagini.

Delle difficoltà che si incontrano, alcune sono legate alla natura stessa del problema: infatti trattasi essenzialmente di stabilire la derivazione di una certa categoria di elementi da elementi preesistenti nel corso di un processo patologico, ed a questo si deve arrivare solo coll'osservazione di stadi successivi, che nei preparati si incontrano gli uni accanto agli altri; ora è ben noto come tale metodo, largamente usato in molti casi, lasci aperto il campo all'apprezzamento individuale e quindi riesca incerto nei risultati e

* Preferisco adoperare la parola tedesca perchè, delle due corrispondenti locuzioni italiane *cellule plasmatiche* e *plasmacellule*, la prima, essendo prevalentemente usata per indicare le cellule di Waldeyer, facilmente dà luogo a confusione, e la seconda non mi pare ammissibile, perchè poco conforme alle leggi sulla composizione delle parole nella nostra lingua.

facilmente possa indurre in errore. Ma nella questione delle *Plasmazellen*, insieme alla indeterminatezza derivata dalla accennata deficenza di metodo e perciò irreducibile, si incontrano molti punti oscuri, molte discordanze, che, a mio avviso, possono essere, almeno in parte, eliminate quando si definiscano chiaramente alcune questioni preliminari.

Storia del nome " Plasmazellen ,,

Una questione, per es., che, pure non avendo importanza in se stessa, in quanto è solo di forma, ha dato luogo a molte confusioni, è quella del nome. La parola *Plasmazellen* è stata introdotta nel linguaggio scientifico da Waldeyer nel 1875 (104) per indicare una vasta categoria di elementi da lui osservati in diversi tessuti connettivi, od allora ritenuti tali, distinti per la forma rotondeggiante e per essere forniti di un protoplasma abbondante e granuloso: da questi caratteri la denominazione di *Plasmazellen* o cellule ricche di protoplasma, da contrapporsi alle *Flügelzellen* o cellule lamellari, alate, di Ranvier a protoplasma scarsissimo.

Sotto il nome di *Plasmazellen*, Waldeyer riuniva elementi che furono in seguito riconosciuti di differente natura; infatti, accanto agli elementi a protoplasma abbondante e granuloso, che sono sparsi in tutti i tessuti connettivi e particolarmente attorno ai vasi ed ai nervi, Waldeyer poneva le cellule della ghiandola coccigea e carotica, gli elementi delle capsule soprarenali, quelli del corpo luteo e le cellule deciduali. L'insieme di questi elementi, che hanno rapporti intimi coi vasi, Waldeyer comprendeva poi sotto il nome di tessuto cellulare perivasale ed intravedeva un parallelismo fra questo gruppo di tessuti ed il tessuto citogeno: come il tessuto citogeno forma organi particolari, le ghiandole linfatiche, ed ha elementi sparsi in tutti i tessuti, le cellule migranti, così il tessuto perivascolare avrebbe dovuto formare organi bene individualizzati in rapporto coi vasi, capsule sopra-renali, ghiandola carotica, coccigea, ecc. ed avere elementi sparsi, nei tessuti, le *Plasmazellen*. Di questo vasto concetto del Waldeyer naturalmente nulla è ri-

masto all' infuori della constatazione che, accanto alle cellule fisse lamellari, esistono in molti connettivi altri elementi a protoplasma abbondante e granuloso, a questi rimase anche esclusivamente il nome di *Plasmazellen.*

Pochi anni più tardi Ehrlich (20) verificò che alcune cellule dei tessuti connettivi presentano una particolare affinità per certi colori di anilina (violetto Dahlia) e da principio ritenne questi elementi identici a quelli, che Waldeyer aveva descritto sotto il nome di *Plasmazellen ;* ma ben presto, essendosi accorto che non tutte le cellule segnalate da Waldeyer si colorano colla Dahlia, giacchè questa reazione manca nelle cellule delle soprarenali, delle ghiandole coccigea e carotica, del corpo luteo e della decidua, preferì creare un altro nome, limitatamente per le cellule dei connettivi che si colorano colla Dahlia, e le chiamò *Mastzellen*, adombrando in questo nome il concetto che si trattasse di elementi ipernutriti, carichi di sostanze di riserva.

Proseguendo lo studio coi colori di anilina in seguito Ehrlich stesso dimostrò la esistenza nei tessuti connettivi di elementi granulosi eosinofili ; evidentemente anche queste cellule erano state dal Waldeyer confuse nella categoria delle *Plasmazellen.*

Finalmente Ranvier (80), dapprima nella aponeurosi femorale della rana, poi nel mesenterio del tritone e da ultimo nel mesenterio ed in altri tessuti connettivi dei mammiferi, distinse un'altra speciale sorta di elementi connettivi, ai quali diede il nome di *clasmatociti ;* questi elementi hanno forme diverse, dalla tondeggiante con poche e corte propaggini, alla irregolare con lunghissimi prolungamenti ramificati, si colorano intensamente col violetto 5 B dopo rapida fissazione in acido osmico e, quando sono arrivati a completo sviluppo, presentano il fenomeno della *clasmatotosi*, i loro prolungamenti, cioè, diventano moniliformi e poi finiscono collo spezzarsi, mettendo in libertà nel tessuto le granulazioni che contengono ed esercitando così, secondo l'A., una particolare forma di secrezione. Quanto all' origine Ranvier ritiene che « *i clasmatociti siano leucociti modificati, i quali avrebbero perduto la proprietà del movimento ameboide ed avrebbero acquistata*

quella di elaborare nel loro protoplasma una sostanza particolare rivelata dai caratteri ottici e dalle reazioni isto-chimiche ».

Non è facile tracciare una linea netta di demarcazione fra clasmatociti e *Mastzellen*, sopratutto perchè, mentre Ehrlich aveva descritto in origine le *Mastzellen* in base alla reazione col violetto Dahlia, più tardi è invalso l' uso di considerare come *Mastzellen* le cellule a granulazioni metacromatiche, cioè quegli elementi che, trattati col bleu policromo di Unna, mostrano dei granuli di colore rosso intenso.

Ranvier ritiene che le cellule di Ehrlich devono essere considerate come una varietà di clasmatociti ; in alcuni animali, per esempio nel topo, le due varietà di cellule si trovano l' una accanto all' altra, in altri animali si troverebbe solo una delle due varietà.

Jolly (37-38), applicando alle membrane connettive dei mammiferi e dei batraci i metodi di colorazione di Ehrlich per le *Mastzellen* e di Ranvier per i clasmatociti, è venuto alla conclusione che i clasmatociti dei batraci hanno la reazione delle *Mastzellen*, quindi in questi animali le due categorie di elementi si confondono, mentre i clasmatociti dei mammiferi non danno la reazione delle *Mastzellen*, quindi in essi la distinzione fra le due categorie di elementi deve essere mantenuta.

Marchand (55) considera i clasmatociti come equivalenti alle cellule avventiziali, elementi connettivali prevalentemente fusiformi che si dispongono lungo i vasi e che, secondo l' A., avrebbero una importanza grandissima nei processi infiammatorii.

Schreiber (84-85) invece sostiene l' identità di clasmatociti e *Mastzellen* in tutti i casi e giudica questi elementi incapaci di qualsiasi modificazione di ordine progressiva nei processi flogistici.

Maximow (56-57-58), che ha su questi argomenti studi di importanza fondamentale, pare che non voglia identificare in modo assoluto i clasmatociti colle cellule avventiziali, come ha fatto Marchand, egli parla infatti di cellule avventiziali simili ai clasmatociti (Clasmocitenähnliche Adventizialzellen) ; egli ritiene che durante le prime fasi dello sviluppo embrionale dagli elementi indiffe-

renti del mesenchima se ne differenziano alcuni che, acquistata la proprietà di produrre sostanza intercellulare fibrillare, si trasformano in fibroblasti e quindi in cellule fisse del connettivo, mentre altri conservano più a lungo le mobilità e, diventate poi stabili, durante l'ontogenia o nell'organismo a completo sviluppo, formano i clasmatociti del connettivo normale e le cellule avventiziali simili ai clasmatociti. Si tratterebbe dunque di elementi che, in confronto dei fibroblasti, rappresentano uno stadio di differenziazione meno avanzato, elementi che si sono conservati in uno stato più vicino all'embrionale, il che spiegherebbe, secondo l'A., la capacità che essi posseggono di evolvere in vario senso e la loro grande importanza nei processi infiammatori e di riparazione del tessuto connettivo.

In conclusione possiamo oggi ritenere che fra gli elementi del connettivo in condizioni normali si devono distinguere, oltre alle comuni cellule fisse lamellari, alle cellule adipose, ed alle cellule pigmentate, almeno tre categorie di elementi; le *Mastzellen* (verosimilmente indipendenti dagli elementi analoghi del sangue), le cellule eosinofile (di probabile origine ematogena) ed un gruppo di elementi a carattere embrionale, disposti in prevalenza attorno ai vasi ed ai nervi, pei quali si può conservare il nome di clasmatociti (restando impregiudicato il giudizio sulla funzione) od adottare quello di cellule avventiziali.

Fino a questo punto abbliamo discusso la denominazione di *Plasmazellen* nei riguardi della istologia normale; ma nel 1891 Unna (94), avendo messo in evidenza nel Lupus con nuovi metodi di colorazione una particolare categoria di elementi connettivi a protoplasma abbondante e indistintamente granuloso, applicò loro il nome di *Plasmazellen*, affermando che essi corrispondevano esattamente alla descrizione di Waldeyer. Questi, dopo aver esaminato i preparati, non ebbe difficoltà a riconoscere le cellule di Unna come *Plasmazellen* nel senso da lui primitivamente attribuito alla parola. Da questo momento comincia la confusione: in quanto che, sebbene le cellule di Unna possano corrispondere alla definizione generica data da Waldeyer

per le *Plasmazellen* (elementi granulosi a protoplasma abbondante), in realtà fra le cellule di Waldeyer (anche limitandosi a prendere in considerazione gli elementi sparsi nei connettivi) e le cellule di Unna, non esiste nessuna somiglianza, come si può facilmente riconoscere confrontando le figure date dai due Autori. Di ciò si avvide Waldeyer stesso, tanto che sentì l'opportunità di ritornare dopo venti anni sopra l'argomento per cercare di togliere le incertezze di denominazione, che avevano avuto origine principalmente dal riconoscimento da lui fatto della denominazione data da Unna. Nel 1895 (105), infatti, egli scriveva che, avendo applicato alle *Plasmazellen* i metodi di Unna con risultato negativo, doveva riconoscere che gli elementi di Unna, caratterizzati specialmente per la loro colorabilità con particolari sostanze, sono diversi dalle *Plasmazellen* da lui descritte nel 1875, che tale colorabilità non presentano; perciò, considerando anche che gli elementi a protoplasma abbondante sono stati meglio definiti da Ehrlich e distinti nei due gruppi delle *Mastzellen* e delle cellule esosinofile, dichiarava che il nome di *Plasmazellen* pel gruppo di elementi, al quale egli lo attribuiva nel 1875, è da abolirsi, libero restando all'Unna di adoperarlo per gli elementi da lui posti in evidenza nel Lupus, purchè resti stabilito che le *Plasmazellen* di Unna e quegli elementi, che Waldeyer prima chiamava con questo nome, sono cose affatto differenti. Definita così la storia della denominazione *Plasmazellen* risulta chiaramente che è erroneo continuare ad adoperare questo nome, o quello di cellule plasmatiche, per indicare le cellule granulose in genere dei connettivi normali, alle quali si deve invece riservare il nome di *Mastzellen*, di cellule eosinofile o di clasmatociti a seconda dei loro caratteri morfologici e microchimici, mentre il nome di *Plasmazellen* si deve esclusivamente usare per gli elementi corrispondenti a quelli descritti pel primo da Unna nel Lupus.

Se esistano delle " Plasmazellen ,, nei tessuti normali.

Questa questione ha dato luogo a discussioni lunghe ed aspre, nè si può dire ancora risolta in modo definitivo: sono le *Plasma-*

zellen elementi esclusivamente patologici oppure si possono trovare anche nei tessuti normali delle cellule che hanno i caratteri enumerati da Unna per definire gli elementi da lui scoperti nel Lupus? Fra gli organi, nei quali più insistentemente si è sostenuta l'esistenza di *Plasmazellen* nello stato normale, sono la milza, i gangli linfatici e il grande omento. Hodara (32), in uno studio apposito, su 14 esami di organi ematopoietici dell'uomo ha trovato *Plasmazellen* solo in quattro casi, nei quali però l'esistenza di emorraggie e di segni di ipertrofia bastavano a far escludere che si trattasse di organi perfettamente normali. Marschalkó (48) afferma che nella milza e nelle ghiandole linfatiche dell'uomo e del coniglio si trovano cellule, che non si distinguono morfologicamente dalle *Plasmazellen*, e solo differiscono da queste perchè il loro protoplasma assume un colore più pallido coi metodi speciali di colorazione usati per le *Plasmazellen;* nella milza del topo, e specialmente del topo bianco, cellule che non si distinguono, nè per caratteri morfologici, nè per colorabilità dalle *Plasmazellen* tipiche. Unna (97) ammette che si trovino *Plasmazellen* nella milza del topo bianco, specialmente nelle trabecole, nega che si trovino negli organi ematopoietici normali dell'uomo. Schottländer (87) ha trovato delle *Plasmazellen* nei legamenti dell'ovario nel coniglio normale. Jolly (36), per decidere se nel connettivo normale esistano delle *Plasmazellen*, ha studiato il grande epiploon di ratto, cane, cavia e coniglio ed ha trovato accumulate intorno ai vasi delle cellule aventi tutti i caratteri delle *Plasmazellen* di Unna. Parodi (75) da osservazioni sul midollo osseo normale di coniglio conclude che non vi esistono affatto *Plasmazellen.* Dominici (18) afferma che le *Plasmazellen* possono essere messe in evidenza nei tessuti dei mammiferi all'infuori di qualunque processo infiammatorio. Nel coniglio normale esse sarebbero numerose specialmente nella mucosa intestinale.

Schlesinger (86) ammette che nella mucosa intestinale normale le cellule del tessuto linfoide possano trasformarsi in *Plasmazellen.* Schwarz (92), in un lavoro sul grande omento del coniglio, conclude che le *Plasmazellen* sono un costituente normale di questo organo e che vi si moltiplicano per divisione diretta.

Come si vede da questa rassegna, certamente incompleta, la questione se esistano *Plasmazellen* nei tessuti normali è ben lontana dall'essere risolta. Da uno studio attento della letteratura e da alcune osservazioni personali io mi sono fatto la convinzione che le divergenze fra gli autori trovino la loro spiegazione nel fatto che, mentre alcuni adottano un criterio restrittivo nel giudicare quando una cellula meriti il nome di *Plasmazelle*, altri invece usano criterii molto più larghi, tanto da far entrare in questa categoria tutti gli elementi connettivali più o meno rotondeggianti a protoplasma basofilo. La questione dipende da una esatta definizione del concetto di *Plasmazelle*, stabilita questa in modo rigoroso, sarà facile decidere se trattasi o no di elementi esclusivamente patologici. Nel caso che si dimostri che *Plasmazellen* esistono nei tessuti connettivi normali bisognerà naturalmente, accanto alle *Mastzellen*, alle cellule esosinofile ed ai clasmatotici considerare una quarta categoria di elementi a protoplasma granuloso, le *Plasmazellen*, tenendo ben presente però che questa, in ogni caso ristretta, categoria di elementi, non rappresenterebbe che una minima frazione del gruppo delle *Plasmazellen* di Waldeyer.

Definizione del concetto di " Plasmazellen ,,

Ci siamo sforzati fin qui, sopratutto col precisare il significato di alcune denominazioni che nella letteratura si trovano usate in modo alquanto arbitrario, di delimitare rigorosamente quel gruppo di elementi ai quali spetta il nome di *Plasmazellen* e sul quale dovrà fissarsi la nostra attenzione allo scopo di determinarne, se possibile, l'origine. Ma incontriamo ora una più grave difficoltà: il nuovo problema che ci si presenta consiste nello stabilire se nei numerosi lavori che hanno fatto seguito alla scoperta di Unna, gli autori che hanno descritto il modo di comportarsi delle *Plasmazellen* nei più svariati processi patologici si sono sempre mantenuti fedeli ai criteri dati dall'Unna stesso, oppure se hanno arbitrariamente allargato il concetto di *Plasmazellen* in modo da includervi altri elementi più o meno somiglianti. A mio avviso non tutti gli

autori, che si sono occupati delle cellule di Unna nei processi patologici, hanno tenuto ben presente le note caratteristiche, sulle quali l'Unna ha fondato il concetto di *Plasmazellen*, e forse questa è la principale delle ragioni per cui le lunghe discussioni sull'origine e sul significato di questi elementi non hanno ancora condotto ad un accordo definitivo.

Per portare un po' di ordine nell'intricato argomento, vediamo anzitutto che cosa si debba intendere per *Plasmazelle* secondo la descrizione primitiva. Unna ammette che nel protoplasma di tutte le cellule connettive ed epiteliali, quando si faccia astrazione da particolari inclusioni (grasso, pigmento, granuli di Erlich, granuli di Altmann, ecc.) esistano due sostanze diverse fra loro morfologicamente e per la loro colorabilità, uno *spongioplasma* alveolare, ed un *granoplasma* indistintamente granuloso (amorphkörnig); le *Plasmazellen* sarebbero elementi, in cui il granoplasma raggiunge un grado massimo di ipertrofia. Questo si colora intensamente coi colori basici di anilina ed in modo particolare col bleu policromo e colla pironina; il riconoscimento delle *Plasmazellen* è dunque per Unna strettamente legato alla dimostrazione del granoplasma, che è possibile solo per mezzo della colorazione. Di fronte a tal carattere fondamentale (ipertrofia del granoplasma) per Unna tutti gli altri caratteri (forma del corpo, del nucleo ecc.) passano in seconda linea. Senza entrare nella discussione sul valore che si può attribuire al concetto di Unna sulla composizione del protoplasma in generale, concetto che allo stato attuale delle nostre conoscenze potrebbe essere soggetto a gravi critiche, mi sembra che quando si vuol parlare di *Plasmazellen* di Unna si debba tenere stretto conto dei caratteri che l'Unna stesso ha dato per distinguere gli elementi da lui scoperti. Ora vediamo invece che per Marschalkó i caratteri distintivi delle *Plasmazellen* si devono ricercare, non nel particolare comportamento di una parte del protoplasma di fronte ai colori di anilina, ma in una serie di note morfologiche specialmente del nucleo. Pappemheim poi fa astrazione completamente dai caratteri morfologici e di colorabilità e ritiene che la denominazione di *Plasmazellen* debba senz'altro applicarsi a tutti gli ele-

menti costituenti la così detta infiltrazione parvicellulare, cioè a tutti gli elementi degli infiltrati infiammatori esclusi i leucociti polinucleati. Egli ammette come dimostrato che, dei globuli bianchi del sangue, solo i leucociti polinucleati siano capaci di emigrare nel corso dell'infiammazione e quindi che tutti gli elementi costituenti infiltrazione infiammatoria, all' infuori dei polinucleati stessi, siano derivati dagli elementi del tessuto ed a questo insieme di elementi istiogeni dà il nome di *Plasmazellen*, senza curarsi affatto dei caratteri morfologici e microchimici, anzi affermando esplicitamente che una distinzione in base a questi caratteri fra i linfociti del sangue e degli organi ematopoietici e le *Plasmazellen*, nel senso da lui inteso, è impossibile. *I linfociti e le Plasmazellen*, egli dice infatti in un suo lavoro, *sono elementi isomorfi ed isocromatici ;* ed in un altro punto, ribattendo lo stesso concetto; *i linfociti sono le Plasmazellen del sangue e le Plasmazellen sono i linfociti dei tessuti.*

Questi due soli esempi, ai quali se ne potrebbero aggiungere altri tratti dai lavori di Hodara (32), di Almkuist (1), di Joannovics (33), ecc. mi pare siano sufficienti a dimostrare come, col succedersi delle discussioni sulla natura ed origine delle *Plasmazellen*, la questione sia stata spostata dai suoi termini primitivi. Basterà infatti tener presente che i caratteri del nucleo, ritenuti da Marschalkó come la principale delle note distintive per riconoscere le *Plasmazellen*, sono essenzialmente quelli del nucleo dei linfociti, per comprendere il vero punto di partenza della dottrina dell'origine linfocitaria delle *Plasmazellen*. In altre parole Marschalkó e gli autori che lo hanno seguito hanno allargato il concetto primitivo di *Plasmazellen*, in modo da far entrare in esso tutti i linfociti a protoplasma basofilo, hanno così costituito un gruppo di elementi, pei quali la derivazione dai linfociti doveva riuscire per necessità evidente. E che Marschalkó abbia indebitamente allargato il concetto di *Plasmazellen* includendovi elementi diversi tra di loro e diversi dalle cellule di Unna, è dimostrato dal fatto che, dopo di lui, parecchi autori sono stati condotti a fare una nuova distinzione: così Almkuist descrive nel Lupus due tipi di *Plasmazellen*, quelle

di Unna e quelle di Marschalkó, giudicando le prime come cellule connettive modificate, le seconde come derivate dai leucociti; così Hodara parla di *Pseudo-plasmazellen*, derivate dai globuli bianchi, da contrapporsi alle vere, corrispondenti per caratteri e per origine agli elementi di Unna.

Noi procureremo di attenerci d'ora in avanti per riconoscere le *Plasmazellen* ai criterii indicati da Unna, ritenendo che ciò sia, non solo giusto dal punto di vista storico, ma anche utile per la chiarezza dell'esposizione.

Le " Plasmazellen ,, in rapporto alle dottrine generali sulla genesi degli essudati.

Prima di entrare nella questione dell'origine della *Plasmazellen*, sarà ancora utile di stabilire la posizione che questa questione particolare occupa nel problema più generale della genesi degli essudati infiammatori, e ciò perchè molti autori, occupandosi delle *Plasmazellen*, a mio avviso, hanno troppo perduto di vista il fatto che lo studio dell' origine di esse altro non rappresenta se non un capitolo della dottrina dell' infiammazione.

Come punto di partenza, allo stato attuale delle conoscenze, noi possiamo ritenere accertato che, degli elementi costituenti l'essudato infiammatorio, una parte derivano dal sangue ed un altra dagli elementi del tessuto, nel quale il processo infiammatorio si svolge. L'osservazione diretta, nella classica esperienza di Cohnheim, ed una folla di osservazioni facilmente verificabili in tutti i processi infiammatori acuti stanno a dimostrare la derivazione dei leucociti polinucleati ed a nucleo polimorfo dai vasi sanguigni, dall'altra parte gli studi di Ziegler (117, 118), di Bardenheuer (9), di Nikiforoff (61), di Klemensiewicz (43), di Büngner (16), Hammerl (26), Marchand (51 a 55), Maximow (56, 57, 58), hanno provato in modo incontrovertibile, che dalle cellule fisse dei tessuti connettivi infiammati derivano elementi di forma e di grandezza varia, dotati di movimenti ameboidi e di attività fagocitaria, in parte affatto simili morfologicamente ai linfociti grossi e piccoli del

sangue circolante: la discussione è ancora aperta sulla questione se anche i linfociti del sangue siano capaci di emigrazione infiammatoria e se, per conseguenza, fra le cellule simili ai linfociti degli essudati, sebbene non si possano fra loro distinguere per caratteri morfologici, si debba fare una divisione, in base all'origine in elementi istiogeni ed elementi ematogeni. Le *Plasmazellen* non sono altro che una classe speciale degli elementi degli essudati, presenti in quasi tutte le infiammazioni, abbondanti in alcuni processi a decorso lento e caratterizzati da particolari note morfologiche e tintoriali. Siccome si può senz'altro escludere qualsiasi rapporto fra le *Plasmazellen* ed i leucociti polinucleati, se non altro pel fatto che queste sono abbondanti nelle flogosi a lento decorso, nelle quali i polinucleati invece mancano talvolta del tutto, e rarissime nei processi acuti, nei quali l'essudato è costituito quasi interamente da polinucleati, si vede come la questione generale se le *Plasmazellen* siano di origine ematogena od istiogena sarebbe senz'altro risolta, qualora fosse stabilito se i linfociti sono capaci di emigrare dai vasi o no: decisa tale questione in senso negativo resterebbe solo a studiare da quali elementi del tessuto derivino le *Plasmazellen* e le modalità della trasformazione. Disgraziatamente però la questione fondamentale della capacità dei linfociti di emigrare dai vasi è ancora vivamente discussa e ben lontana dalla soluzione.

Se noi percorriamo la letteratura abbastanza ricca sopra questo problema, vediamo che nessuno degli autori, che se ne sono occupati, ha potuto fornire la dimostrazione diretta della migrazione dei linfociti dai vasi. Dei due autori che avrebbero sorpreso dei linfociti nell'atto di attraversare la parete vasale Else von der Leyen (45) ed Herbert (29), il primo pare che non si sia circondato di tutte le precauzioni necessarie in ricerche così delicate ed il secondo ritiene che si tratti di elementi che dal tessuto penetrano nei vasi e non di elementi del sangue in via di emigrazione. Tutti quelli che attribuiscono ai linfociti capacità migratoria lo fanno quindi solo in base ad argomenti indiretti per necessità poco probativi.

Almkuist (5), per esempio, in seguito ad iniezione di bacilli dif-

terici e pseudo-difterici sospesi in siero di animali resi immuni rispettivamente contro ciascuno di questi virus, ha osservato un essudato peritoneale ricco di linfociti e, solo per questo, sostiene che i linfociti debbono essere capaci di emigrare attivamente dai vasi. Arnold (8), avendo veduto nelle rane apparire delle forme simili ai linfociti nel peritoneo irritato coll'introduzione di dischetti di midollo di sambuco, in così breve tempo dopo l' operazione, che la partecipazione delle cellule fisse o di cellule migranti di origine istiogena era da escludersi, ne deduce senz' altro che si tratta di linfociti del sangue emigrati. Parimenti Wolff e Torday (116) ritengono raggiunta la prova della emigrazione attiva dei linfociti per aver ottenuto degli essudati ricchi di questi elementi dopo poche ore dalla iniezione di tossina difterica e tetanica nel peritoneo delle cavie e dei topi; confermando così coll' esperimento le conclusioni precedentemente dedotte dal Wolff (111, 112, 113) stesso dalle sue osservazioni sugli essudati pleurici di natura tubercolare. Ed alla stessa opinione si associa Pröscher (77) perchè, iniettando nel peritoneo della cavia una soluzione di un veleno intracellulare del bacillo tubercolare da lui estratto, ha ottenuto, già dopo 10-20 minuti, un essudato ricco di linfociti piccoli che egli ritiene, data la brevità del tempo, nel quale appaiono, di origine ematogena.

Senza insistere nel citare altre osservazioni di simile genere, che sono in gran numero, io credo che lo stato attuale della questione si possa considerare abbastanza bene rappresentato da due recenti lavori uno di Wlassow e Sepp e l'altro di Pappenheim. Wlassow e Sepp (109) si sono occupati essenzialmente della mobilità ameboide dei linfociti, che è condizione necessaria della migrazione attiva e, con esperienze rigorose, hanno dimostrato che nello stato normale la contrattilità del protoplasma dei linfociti non è ammissibile; movimenti nel protoplasma avvengono solo quando la cellula è sottoposta a condizioni anormali, aumenti di temperatura, mutamenti nella composizione chimica del liquido ambiente. Gli autori concludono che i linfociti del sangue posseggono le capacità di locomozione, ma solo allo stato potenziale, questa si trasforma in capacità attuale (cinetica) solo quando la cellula è sotto

l'influenza di condizioni anormali che agiscono in modo sfavorevole sulla sua vita: i movimenti del protoplasma dei linfociti sarebbero, in altre parole, una manifestazione agonica, propria solo delle cellule che si trovano già in uno stato di necrobiosi, od almeno alterate profondamente nella loro vitalità.

Ed infatti giustamente gli autori fanno rilevare che, ogni qualvolta dei movimenti nei linfociti furono osservati, sempre si trattava di elementi in condizioni anormali così, per non ricordare le antiche esperienze di Schulze (91), nei casi di Rieder (82) esisteva anemia di alto grado; in quelli di Wolff (113-114) e di Hirschfeld (31) si usava il liquido di Deetjen, che non è certo un mezzo indifferente per gli elementi del sangue e, per di più, si operava su sangue leucemico, così Maximow (56), per ottenere dei movimenti nei linfociti, dovette innalzare la temperatura fino a 41°-42° e Jolly (39-40) fino a 40° coll'aggravante che anch'egli usava sangue leucemico.

Per ispiegare l'apparizione dei movimenti dei linfociti sotto l'influenza di agenti che turbano la vita della cellula, gli autori propongono una ingegnosa teoria biofisica, consistente nell'ammettere l'esistenza di sostanze capaci di aumentare la tensione superficiale del protoplasma, che si producono nel nucleo e da questo si diffondono nel corpo cellulare, dove vengono trasformate in sostanze di azione opposta. Nei linfociti, elementi a grande nucleo e scarso protoplasma, ci sarebbe una prevalenza delle sostanze di provenienza nucleare capaci di aumentare la tensione superficiale del protoplasma, da ciò l'impossibilità dei movimenti ameboidi in condizioni normali e l'apparire di questi quando l'equilibrio funzionale della cellula sia turbato. Negata la mobilità attiva dei linfociti, naturalmente per Wlassow Zepp è esclusa anche la loro migrazione nei processi infiammatori.

Pappenheim (67) come conclusione di una lunga discussione sull'argomento, alla quale ha preso occasione dal reperto di cellule simili ai linfociti nel secreto gonorroico, afferma che l'apparire di elementi mononucleati, privi di granuli ed a protoplasma basofilo, sia nei primi stadii dell'infiammazione, sia specialmente negli stadii

avanzati non può essere attribuita ad emigrazione, ma piuttosto a produzione locale.

Siamo dunque in presenza di due lavori autorevoli, gli ultimi sull'argomento, che per diverse vie arrivano entrambe a negare la migrazione infiammatoria dei linfociti; però gli argomenti in essi addotti non sono così decisivi, da farci rinnegare senz'altro l'autorità di osservatori eminenti (basti citare Baumgarten (10), che sostengono l'opinione opposta, nè da farci dimenticare, che esistono molti processi patologici, i quali, ammessa la migrazione dei linfociti, trovano una interpretazione soddisfacente, mentre, negata questa, risultano quasi inspiegabili. Perciò noi dobbiamo ritenere che, allo stato attuale delle conoscenze, la questione della capacità dei linfociti a migrare dai vasi nei tessuti infiammati è tutt'ora aperta. Ritornando quindi al nostro punto di partenza, potremo formulare il problema dell'origine delle *Plasmazellen*, ne' suoi rapporti colla questione generale della genesi degli essudati, nel modo seguente: ammesso che a formare gli essudati infiammatori concorrano elementi di origine ematogena ed istiogena, determinare da quale di queste due origini derivi quella particolare categoria di elementi degli essudati, caratterizzati dalla presenza nel citoplasma di un materiale colorabile con colori basici di anilina, ai quali Unna ha dato il nome di *Plasmazellen;* ritenendo come stabilito che tali elementi non hanno nessun rapporto coi leucociti polinucleati e considerando come tutt'ora indecisa la questione della migrazione dei linfociti. Risolto il problema principale, in via subordinata, sarà da determinare da quali fra gli elementi del sangue, o dei tessuti, le *Plasmazellen* derivino e per quali processi ed attraverso a quali fasi, la trasformazione si compia.

Questo è il compito che noi dobbiamo proporci; ma naturalmente prima di esporre le nostre osservazioni, occorre vedere come la questione sia stata risolta dagli autori, che se ne sono fino ad ora occupati.

Storia delle controversie sull'origine delle "Plasmazellen,,

Io non farò un riassunto bibliografico in ordine cronologico dei lavori sulla origine delle *Plasmazellen*, perchè riuscirebbe una di-

sordinata esposizione di fatti e di opinioni contradditorie, dalla quale non sarebbe possibile ricavare alcun concetto sintetico. Invece mi sforzerò di esporre ordinatamente le diverse ipotesi, che furono messe innanzi e gli argomenti principali posti in linea per sostenerle, riunendo gli autori in gruppi a seconda delle analogie fra i concetti da essi propugnati; così io spero di poter riunire la storia dell'origine delle *Plasmazellen* come in un quadro, nel quale più facilmente saranno apprezzati i rapporti fra le varie dottrine ed il valore relativo degli argomenti in contrasto.

Per evidente ragioni di priorità incominciamo da Unna.

Unna (93 a 103) ritiene che le *Plasmazellen* siano derivate dalle cellule fisse del connettivo per una particolare trasformazione legata all'aumento di uno dei costituenti del protoplasma, al quale egli ha dato il nome di granoplasma: il cambiamento di forma della cellula, che tende ad arrotondarsi, è una conseguenza dell'accumulo di granoplasma. Argomento principale, sul quale è fondata questa convinzione, è l'esistenza di forme di passaggio fra le *Plasmazellen* tipiche e le cellule fisse del connettivo. La trasformazione potrebbe avvenire, secondo Unna, in due maniere diverse: accade talvolta di vedere, egli afferma, una cellula fissa che presenta la parte del suo protoplasma, che sta attorno al nucleo, granulosa ed intensamente colorabile (ricca di granoplasma), mentre i prolungamenti cellulari, ancora visibili, sono poco colorabili e di aspetto finemente alveolare (costituiti da solo spongioplasma); questi prolungamenti sono destinati a scomparire mentre l'accumulo di granoplasma nella zona perinucleare andrà accentuandosi: così da una cellula fissa, fusata o lamellare, deriverebbe una tipica *Plasmazelle*. In altri casi il processo sarebbe più complicato. Nelle cellule connettive molto grandi, sopratutto in quelle fornite di più nuclei, può accadere, secondo l'A., che la differenzazione e l'accumulo del granoplasma si faccia in diversi punti del corpo cellulare, particolarmente attorno ai singoli nuclei, in seguito queste parti ricche di granoplasma, col nucleo che contengono, si distaccano a poco a poco dal resto della cellula, assumono propria individualità, così da apparire come elementi a se, che restano in connessione

colle cellule, dalle quali derivano, per sottili rami protoplasmatici, oppure diventano del tutto indipendenti. In tal modo da una cellula fissa polinucleata possono derivare gruppi di tre, quattro e più *Plasmazellen;* in altri casi una cellula fissa può scindersi in due parti, delle quali una si trasforma in *Plasmazelle,* l'altra mantiene i caratteri di cellula fissa lamellare. Questo meccanismo, al quale Unna non aveva accennato nei suoi primi lavori, è ampiamente illustrato in un fascicolo dell'Atlante istologico per la patologia della pelle. Un allievo di lui, Ehrlich Leo (19), ha poi dedicato allo studio di questo processo un lavoro speciale, nel quale afferma che le figure più dimostrative si ottengono nei tessuti dove si ha accumulo di *Plasmazellen* e nello stesso tempo tendenza alla cicatrizzazione e quindi forte sviluppo del connettivo. Egli ha scelto il tessuto infiltrato limitante tragitti fistolosi tubercolari ed i sifilomi primari. Tale lavoro di Ehrlich ha ottenuto la piena approvazione di Unna, anzi questi lo considera come di valore decisivo nella controversia.

Ciò per quanto riguarda l'origine delle grandi *Plasmazellen,* ma, già nel primo lavoro sul Lupus, Unna ha descritto, accanto alle *Plasmazellen* propriamente dette, degli elementi, ai quali egli ha dato il nome di *Tochterplasmazellen.* Tali elementi, morfologicamente identici ai linfociti piccoli del sangue, sono quelli che nel tubercolo tipico costituiscono la zona periferica detta di infiltrazione e che, secondo la classica descrizione di Baumgarten, vengono considerati come veri linfociti emigrati dai vasi. Nel Lupus, dove il più delle volte non si riscontra la disposizione caratteristica, quale si può vedere nei tubercoli miliari, gli elementi in questione si trovano disposti a focolai irregolarmente sparsi nel tessuto, in quantità molto variabile nei diversi casi. Le ragioni, per le quali Unna, rifiutando l'opinione generalmente ammessa che questi elementi siano veri linfociti del sangue migrati dai vasi, ha voluto invece strettamente collegarli alle *Plasmazellen,* è essenzialmente morfologica. Nei preparati allestiti coi metodi di colorazione specifica pel granoplasma anche in queste cellule, nel sottile orletto protoplasmatico che ne costituisce il corpo, si riscontrano delle masse intensamente colo-

rate; la presenza di ammassi di granoplasma è per Unna argomento sufficiente per ammettere la parentela fra gli elementi simili ai linfociti della infiltrazione tubercolare e le *Plasmazellen.* Più tardi l'Unna stesso modificò il suo primitivo concetto e quindi la nomenclatura: egli rilevò che nel gruppo delle *Tochterplasmazellen* venivano ad essere confusi elementi di diverso significato, in quanto che, se tutti erano derivati dalle *Plasmazellen* tipiche, il processo, pel quale la derivazione si effettuava, era diverso. Infatti le grandi *Plasmazellen,* secondo Unna, sono capaci di dividersi amitoticamente e per cariocinesi, le cellule figlie che ne derivano hanno protoplasma più scarso, ma con caratteri strutturali e di colorabilità identici a quelli del protoplasma della cellula madre. D'altra parte nei processi patologici le *Plasmazellen* possono subire una degenerazione, per la quale il loro protoplasma viene ad essere diminuito e talvolta ridotto ad un sottile orlo attorno al nucleo, mentre anche la struttura ne viene modificata nel senso, che parte del granoplasma viene estratto, cosichè alla fine riesce rappresentato solo da pochi granuli o blocchi irregolarmente sparsi. Riconosciuta questa differenza nel modo di origine, si comprende come l'Unna stesso trovasse necessario di scindere il gruppo delle *Plasmazellen* piccole in due categorie, ed egli lo fece, conservando il nome di *Tochterplasmazellen* agli elementi piccoli derivati dalla scissione diretta od indiretta delle *Plasmazellen* tipiche e creando, per gli elementi derivati dalle *Plasmazellen* per un processo degenerativo, il nome di *Atrophischeplasmazellen.* Per Unna adunque quegli ammassi di elementi, che si riscontrano in molti processi infiammatori a lento decorso, che nel tubercolo costituiscono la zona di infiltrazione e che dalla maggior parte dei patologi sono considerati come linfociti migrati, sarebbero invece sempre derivati dalle *Plasmazellen* tipiche, in certi casi per proliferazione, in altri per uno speciale processo degenerativo (parziale dissoluzione del granoplasma).

Completamente d'accordo con Unna, per quanto riguarda l'origine delle *Plasmazellen,* sono le conclusioni di Bosellini (14), questi afferma infatti che le *Plasmazellen,* originano da cellule fisse del

connettivo e si devono distinguere da altri elementi di origine vasale, a protoplasma spiccatamente basofilo, linfociti o leucociti mononucleati, ad esse somiglianti ed ai quali si può dare il nome di *Pseudo-plasmazellen*. Questo A. espone poi l'ipotesi che la sostanza colorabile nel protoplasma delle *Plasmazellen* sia di natura nucleinica e che tali elementi nucleinici (come egli chiama), sparsi nel protoplasma, siano capaci di progressivo sviluppo fino alla costituzione di un nuovo nucleo: le osservazioni microchimiche, sulle quali si basa questo modo di vedere, e le figure, che accompagnano il lavoro, non sono tali però da convincere sulla realtà di questo processo, che non avrebbe riscontro in alcun altro simile, nè fisiologico, nè patologico.

Da un punto di vista del tutto opposto si pone, nella questione dell'origine delle *Plasmazellen*, Marschalkó (48-49-50); per questo A. le *Plasmazellen* non sono altro che linfociti provenienti dai vasi, i quali, una volta arrivati nel tessuto, si modificano assumendo i caratteri morfologici e di colorabilità che distinguono le *Plasmazellen*. Egli fonda le sue conclusioni sopra esperienze sugli animali e sull'osservazione di numerosi tessuti patologici, scelti fra quelli che meglio si prestano per lo studio degli elementi in questione.

Una prima serie di esperienze consiste nell'iniezione di poche goccie di acido fenico liquido nel fegato del coniglio; osservando le regioni circostanti alla zona necrotica prodotta dal caustico a vari periodi di tempo, da 24 ore fino a 18 giorni, l'A. nota attorno ai vasi degli accumuli di elementi identici per i loro caratteri morfologici ai linfociti del sangue e, sparse in questi accumuli di linfociti, delle *Plasmazellen*, fra i due tipi di cellule esisterebbero poi tutte le forme di passaggio. Su questo reperto conclude: che gli elementi che si trovano ammassati attorno ai vasi, sono linfociti, perchè sono identici a quelli circolanti nel sangue; che provengono dai vasi, perchè si vedono numerosi anche dentro i vasi con tendenza ad addossarsi alla parete e perchè gli accumuli si formano in tempo troppo breve per pensare ad un processo di proliferazione, del quale del resto non esiste traccia; che le *Plasmazellen*, sparse negli ammassi perivasali di linfociti, non sono altro che lin-

fociti modificati, perchè non possono derivare dalle cellule fisse per proliferazione, data la brevità del tempo, entro il quale appaiono, e perchè esistono tutti gli stadi di passaggio fra linfociti e *Plasmazellen*. Risultati analoghi l'A. ha ottenuto anche osservando il processo infiammatorio provocato colla introduzione di corpi stranieri nel tessuto connettivo sottocutaneo, anche qui ha rilevato forme di passaggio fra linfociti e *Plasmazellen*. Finalmente coll'iniezione nel coniglio di un quarto a mezzo grammo di tubercolina ha visto dopo 24 ore *Plasmazellen* tipiche nella milza ed alcune dentro i vasi.

Le idee di Marschalkó trovarono più largo consenso di quelle di Unna; fra le due opposte opinioni sorsero poi numerose opinioni intermedie.

Quasi completamente d'accordo con Marschalkó sui punti essenziali sono le conclusioni di Schottländer (87). Questi, in una monografia sulla tubercolosi dell'ovario, dedica lunghe discussioni alla questione delle *Plasmazellen* e, riguardo all'origine, dichiara esplicitamente che esse sono linfociti modificati, perchè si trovano tutte le forme di passaggio fra linfociti e *Plasmazellen*, perchè appaiono nei tessuti sparse in mezzo ad accumuli di linfociti, perchè si trovano nei vasi, se non *Plasmazellen* tipiche, dei linfociti chè, per l'aumentata colorabilità del protoplasma coi colori basici, si avvicinano alla forma caratteristica di queste, perchè finalmente appaiono sempre nei processi patologici dopo che nel tessuto si sono accumulati numerosi linfociti fuorusciti dai vasi, perchè si dividono prevalentemente per amitosi, forma di divisione frequente nei linfociti rara nelle cellule fisse, perchè, nella ipotesi della derivazione delle *Plasmazellen* dalle cellule fisse, la mancanza di mitosi in quelle e nelle cellule fisse del tessuto, al momento dell'apparizione delle *Plasmazellen*, non permetterebbe di spiegare il loro rapido accumularsi.

Accanto alle *Plasmazellen* tipiche, l'A. ammette che esistano altri elementi somiglianti, a nucleo grosso, che si colora colla tionina in tono violaceo: tali elementi deriverebbero dai leucociti come le *Plasmazellen* tipiche dai linfociti e corrisponderebbero alle *Pseudo-*

plasmazellen di Hodara: non sempre la netta distinzione fra queste e le vere è possibile nei singoli casi. Da ultimo l'A. accetta anche la possibilità che delle cellule fisse subiscano una trasformazione del loro protoplasma, che le fa assomigliare a *Plasmazellen*. La grande indeterminatezza dei risultati ottenuti da Schottländer si spiega esaminando le figure unite al lavoro; è facile rilevare, così, che egli non ha mai ottenuto una buona colorazione elettiva delle *Plasmazellen* e ciò per la deficenza dei metodi usati. Colla colorazione colla tionina e col bleu di metilene ordinario, seguite talora da decolorazione con acido acetico diluito, come praticò l'A., i caratteri del protoplasma, sui quali soltanto si può basare una distinzione fra gli elementi degli infiltrati infiammatori, riescono irreconoscibili.

Enderlen ed Iusti (21) hanno pure potuto riconoscere con numerose osservazioni anatomo patologiche e con esperimenti sugli animali tutti gli stadi di passaggio dai linfociti alle *Plasmazellen* e, sia per questo, sia per altri argomenti dedotti dall' epoca, nella quale le *Plasmazellen* fanno la loro apparizione nei focolari infiammatori (secondo gli autori sempre dopo i linfociti ed i leucociti mononucleati), concludono che esse derivano dai leucociti mononucleati. Per riconoscere le *Plasmazellen*, a differenza di Marschalchò, questi autori danno la massima importanza ai caratteri di tingibilità del protoplasma, affermando che ogni cellula che col bleu di metilene policromo, applicato secondo Unna, assume un' intensa colorazione azzurra del protoplasma, senza ulteriore apprezzamento dei caratteri morfologici, deve giudicarsi una *Plasmazelle*. Gli autori descrivono anche come stadio di formazione delle *Plasmazellen* o *Plasmazellen* incompletamente sviluppate (*unfertige Plasmazellen*) degli elementi, che non hanno ancora il caratteristico protoplasma a grosse zolle colorabili, ma solo un lieve alone granuloso colorabile al bordo del loro scarso protoplasma: accennano poi alla possibilità che elementi derivati dalle cellule fisse e specialmente dalle cellule avventiziali assumano talora dei caratteri tali, da farle difficilmente distinguere dalle vere *Plasmazellen*, di origine ematogena.

Idee assai simili sull' argomento ha esposto Iusti in un lavoro

successivo, nel quale ha studiato le granulazioni normali e tubercolari. In questo lavoro, però, di parecchi anni posteriore a quello in collaborazione con Enderlen, l' A., pure affermando ancora che le *Plasmazellen* derivano da una progressiva evoluzione dei piccoli leucociti mononucleati (evidentemente sono compresi sotto questa denominazione anche i linfociti), lascia la strada aperta al dubbio se tutti gli elementi, dai quali le *Plasmazellen* derivano, siano da riguardarsi di origine ematogena, oppure se vi siano commiste anche cellule migranti simili ai leucociti provenienti dagli elementi del tessuto.

Krompecher (44) pure riconosce che gli argomenti citati da Marschalkó e, più particolarmente, la mancanza di forme di passaggio fra le cellule fisse e le *Plasmazellen* e la esistenza di forme di passaggio fra queste ed i linfociti, la disposizione delle *Plasmazellen* alla periferia delle infiltrazioni perivasali, mentre immediatamente intorno al vaso stanno i linfociti, il rapido formarsi di grandi accumuli di *Plasmazellen* in alcuni processi infiammatori e finalmente il tipo di divisione amitotica prevalente, sono sufficienti per ammettere la derivazione dai linfociti. L' A., come Schottländer, ammette anche che dai leucociti mononucleati ed a nucleo polimorfo (mai dai polinucleati) possano derivare degli elementi simili alle *Plasmazellen*, che però si distinguono dalle tipiche, derivate dai linfociti, per i caratteri del nucleo e del protoplasma.

Dominici (18), studiando nel coniglio, dopo aver affermato, come sopra si è detto, l' esistenza di *Plasmazellen* nei tessuti normali, specialmente nella mucosa, intestinale senza però dare della sua affermazione prove convincenti, restando sempre il dubbio, dall'A. stesso adombrato in un punto del lavoro, che egli abbia potuto giudicare *Plasmazellen* dei veri linfociti, dice di aver trovato le *Plasmazellen* in grande abbondanza nella milza durante la gravidanza e, oltre che in questo organo, anche nei gangli linfatici, nell' anemia post-emorragica. Su questi dati l' A. conclude che le *Plasmazellen* sono un prodotto di trasformazione dei linfociti: lascia poi indecisa la questione se tutti i linfociti possano subire la trasformazione in *Plasmazellen*, oppure se esista fra questi una

speciale categoria di elementi preventivamente destinati a subire tale metamorfosi, esclude in modo assoluto che esistano delle forme di passaggio fra le *Plasmazellen* e le cellule fisse, come vuole Unna.

Anche questo lavoro lascia il dubbio sulla identità degli elementi sui quali verte la discussione; si comprende che, se l'A. ha identificato colle *Plasmazellen* i linfociti grossi e piccoli a protoplasma basofilo, che abbondano negli organi linfatici, specialmente in certe condizioni morbose, tutta la sua argomentazione perde ogni valore probativo.

Schlesinger (86), in uno studio accurato su un vasto materiale anatomo-patologico, nel quale figurano anche cinque casi di leucemia, dopo aver affermato che le *Plasmazellen*, quali furono descritte da Unna e da Marschalkó, non sono diverse specie di cellule, ma solo diverse forme di un'unica specie cellulare, ammette che esse non sono altro che grossi e piccoli linfociti modificati; anche questo A. trae i suoi argomenti prevalentemente dall'osservazione delle ghiandole linfatiche nei casi di leucemia linfatica ed anche su questo sono leciti i dubbi su una perfetta identificazione delle *Plasmazellen*, che abbiamo accennato a proposito del lavoro di Dominici.

Else von der Leyen (45) si accosta a Marschalkó nel ritenere che l'origine delle *Plasmazellen* si debba cercare nei linfociti: da una serie di ricerche fatte su diversi tessuti patologici, in prevalenza processi tubercolari di vari organi, l'A. viene al seguente concetto sintetico. Le *Plasmazellen* rappresentano uno stadio di passaggio, quasi una fase di sviluppo, di una specie di cellule ad un altra; che le forme cellulari, che rappresentano il punto di partenza, siano i linfociti sembra certo, giacchè si trovano forme di passaggio fra i due tipi cellulari e, siccome non si trovano quasi mai (l'A. ne descrive qualche reperto isolato) delle *Plasmazellen* nei vasi, così bisogna ammettere che la trasformazione avvenga solo nei tessuti e preferibilmente negli spazi perivasali. L'A. non esclude in modo assoluto che gli accumuli perivasali di linfociti e *Plasmazellen* possano derivare da preesistenti focolai di linfociti, però questa non può essere l'unica origine, perchè talvolta

si sorprendono dei linfociti nell' atto di attraversare la parete vasale. Quale sia la forma cellulare nella, quale le *Plasmazellen* tendono a trasformarsi, l'A. non ha dati per determinarlo.

Finalmente anche Ziegler K. (119), in un recente lavoro sugli elementi che si riscontrano nei tessuti edematosi, afferma l'origine delle *Plasmazellen* da linfociti migrati dai vasi; egli però, appoggiandosi alle conclusioni di Boddaert (12), accenna alla possibilità che, specialmente nei casi, nei quali vi è stata stasi linfatica di lunga durata, arrivino nel tessuto anche dei linfociti fuorusciti dai vasi linfatici, sollevando così una questione assai delicata e difficile, che ha le sue radici nelle controversie ancora aperte sulla minuta struttura delle estreme diramazioni dei vasi linfatici.

Fin qui abbiamo considerato le due opinioni estreme: da una parte quella che fa capo a Unna, pel quale le *Plasmazellen* sono cellule fisse del connettivo modificate in modo particolare, dall'altra quella che si collega cogli studi di Marschalkó, pel quale queste cellule sono un prodotto dell' evoluzione di linfociti di origine ematogena.

Una conciliazione fra i due estremi è rappresentata dai lavori di Ioannowics e di Almkuist.

Ioannowics (33), applicando il metodo di Unna con una lieve modificazione, ha studiato svariatissimi tessuti patologici, inoltre ha ripetuto le esperienze di Marschalkó colla iniezione di acido fenico nel fegato, quelle di Bardenheuer colla iniezione sottocutanea di trementina, quelle di Marchand e di Büngner colla introduzione in peritoneo di frammenti di spugna sterili od inbevuti di colture di stafilococco piogeno, infine ha osservato tessuti edematosi (orecchio del coniglio dopo legatura alla base) e processi infiammatori acuti provocati colla applicazione di olio di Croton. Da tutte queste ricerche conclude che le *Plasmazellen* derivano tanto da giovani cellule connettive, quanto da linfociti e leucociti mononucleati, comprendendo in questa denominazione anche i leucociti a nucleo polimorfo, constata che la conclusione di Unna della esclusiva derivazione delle *Plasmazellen* dalle cellule fisse non è accettabile ed è andata perdendo terreno col succedersi delle ricerche sul-

l'argomento, che le *Tochterplasmazellen* di Unna non sono che quella categoria di *Plasmazellen* che derivano dai linfociti, come pure nella stessa categoria rientrano le *Pseudo-plasmazellen* di Hodara. Sul meccanismo di formazione l'A. esprime l'ipotesi che le *Plasmazellen* si formino in tutti quei processi, nei quali si ha, da una parte, emigrazione di globuli bianchi dal sangue (leucociti e linfociti) e proliferazione attiva degli elementi fissi del tessuto e, dall' altra contemporaneamente, distruzione di cellule, le quali, dissolvendosi, mettono in libertà la sostanza cromatica, che entra nella costituzione dei nuclei. La *Plasmazelle* non sarebbe altro che un elemento giovine derivato, sia dal sangue, sia da proliferazione delle cellule fisse, che ha assorbito nel suo corpo le accennate sostanze cromatiche sciolte nel plasma: così si spiegherebbe perchè il protoplasma delle *Plasmazellen* è più intensamente colorabile alla periferia, il fatto che spesso si trovano accumulate attorno ai vasi, dove appunto le sostanze derivate dalla distruzione degli elementi sono trasportate dalla corrente linfatica, e finalmente la loro presenza in quelli degli organi normali dove vi ha abbondante distruzione di elementi (milza).

Almkuist (1), studiando prevalentemente i tessuti luposi, afferma che in questi egli ha trovato due tipi diversi di cellule, uno corrispondente alle *Plasmazellen* di Unna e l'altro a quelle di Marschalkó, distinti fra loro per caratteri morfologici e tintoriali. Queste due sorta di cellule non sono mai state trovate insieme nello stesso caso di Lupus, ma in ciascuno esclusivamente l' uno o l'altro tipo di elementi. Per quanto riguarda l' origine, egli ammette che le *Plasmazellen*, tipo Unna, sono probabilmente cellule connettive modificate, quelle, tipo Marschalkó, leucociti modificati, avvertendo che l' A. adopera qui la denominazione leucociti in senso largo comprendendovi quindi anche i linfociti. Le *Plasmazellen* sarebbero una modificazione funzionale dovuta ad un processo endo-cellulare: elementi di origine diversa (leucociti e cellule fisse) potrebbero ugualmente andar soggetti a tale modificazione assumendo i caratteri di *Plasmazellen*. Questa pubblicazione ha dato luogo ad una doppia polemica prima fra Almkuist e Pappenheim coll'intervento

di Joseph (2, 3, 71, 73, 74, 41), poi fra Almkuist ed Unna (100, 101). Unna, dopo avere esaminato i preparati di Almkuist, afferma che le differenze riscontrate tra le diverse forme di *Plasmazellen* nel Lupus non esistono in realtà, ma sono dovute a difetti di preparazione. Le cellule tipo Marschalkó si troverebbero nei pezzi che sono rimasti lungo tempo immersi nell'alcool attaccati al sughero od al legno: le piccole quantità di tannino che così si sciolgono nell'alcool basterebbero, secondo Unna, a modificare per tal modo il protoplasma delle *Plasmazellen*, da fargli perdere la sua caratteristica affinità per i colori basici di anilina. Così si spiegherebbe anche la esclusiva presenza delle cellule tipo Marschalkó in alcuni pezzi, quelli che avevano subìto per lungo tempo l' azione del tannino, ed il fatto che mai i due tipi cellulari si trovano contemporaneamente presenti in uno stesso pezzo.

In questo contrasto di opinioni un nuovo orientamento è stato portato dai lavori di Pappenheim (66, 68, 70, 71, 72), cosicchè la posizione assunta da questo autore merita di essere considerata a sè, come una dottrina generale del tutto originale. Il fondamento della dottrina di Pappenheim consiste nell'ammettere come dimostrato che, dei globuli bianchi del sangue, solo i leucociti polinucleati siano capaci di emigrare dai vasi nei processi infiammatori. Ammesso questo, naturalmente ne deriva che tutti gli elementi degli essudati, all' infuori dei polinucleati, sono derivati dagli elementi del tessuto e quindi ogni discussione sull'origine delle *Plasmazellen* diventa superflua. In armonia con tale concetto, con un'abile per quanto non del tutto giustificato spostamento della questione, Pappenheim ammette senz' altro che la denominazione di *Plasmazellen* sia equivalente a quella di cellule delle granulazioni o dell'infiltrazione parvicellulare, sia insomma un nome generico per indicare tutti gli elementi degli essudati infiammatori esclusi i leucociti polinucleati. Ho accennato ad uno spostamento non giustificato delle basi della questione ed infatti Pappenheim viene a sostituire arbitrariamente al concetto primitivo di Unna, basato su caratteri morfologici e tintoriali, una distinzione fondata sulla origine, un criterio quindi non suscettibile di essere verificato

coll' osservazione diretta. Ciò premesso, riusciranno chiaramente comprensibili le proposizioni che Pappenheim espone come conclusioni dei suoi lavori sull'argomento:

1) Le *Plasmazellen* ed i linfociti non si possono distinguere tra loro per caratteri morfologici e microchimici, *Plasmazellen* e linfociti sono elementi isomorfi ed isocromatici e precisamente corrispondono tra loro le grosse *Plasmazellen* tipiche ed i grossi linfociti, le *Plasmazellen piccole* o *Tochterplasmazellen* di Unna e i linfociti piccoli. I linfociti grandi degli organi linfatici normali hanno un protoplasma ricco di granoplasma come le *Plasmazellen* tipiche e conservano questo carattere anche quando, in condizioni morbose, siano trasportati in circolo; i piccoli linfociti, come le *Tochterplasmazellen*, non contengono granoplasma o solo traccie.

2) Le *Plasmazellen*, grosse e piccole, ed i linfociti, grandi e piccoli, sono due stirpi di elementi coordinate, ma affatto indipendenti, di diversa origine, funzione e destino. Grosse e piccole *Plasmazellen* sono da considerarsi come elementi di origine istiogena, quasi forme anaplastiche, indifferenti, embrionali di cellule fisse e sono capaci di trasformarsi nuovamente in cellule fisse, i linfociti sono invece cellule proprie del tessuto citogeno, permanentemente indifferenti, incapaci di ulteriore evoluzione.

3) Le *Plasmazellen* piccole derivano dalle grandi nei focolai infiammatori, così come negli organi linfatici dai grandi linfociti derivano i piccoli.

Naturalmente per Pappenheim resta risolta, direi per definizione, anche la questione se le *Plasmazellen* siano elementi esclusivamente patologici; tutto al più egli ammette che delle *Plasmazellen* si possano trovare anche in alcuni processi di rigenerazione fisiologica; gli elementi descritti da Marschalkó e da altri negli organi ematopoietici, nell' omento ecc. per Pappenheim non sono altro che linfociti.

Abbiamo precedentemente osservato che la questione delle *Plasmazellen* non deve essere studiata isolatamente e come occorra non perdere di vista i rapporti che legano questo problema parti-

colare ai più vasti problemi riguardanti il processo infiammatorio in generale; di questi stretti legami è prova il fatto che le diverse dottrine, che in questi ultimi anni sono state proposte per interpretare i processi infiammatori e particolarmente la genesi dell'essudato, hanno trovato una eco ed una applicazione nella questione che ci occupa. Così la dottrina di Ribbert (81): è noto come questo autore, generalizzando il fatto anatomico primitivamente osservato da Arnold (7), che nel polmone dell'uomo e dei mammiferi si trovano piccoli accumuli sottopleurici, peribronchiali e perivasali di elementi simili a quelli dei gangli linfatici, ammette che esistano normalmente sparsi in tutti i tessuti, specialmente in prossimità dei vasi, piccoli accumuli di cellule aventi la struttura ed il significato di microscopici follicoli linfatici. Gli infiltrati costituiti da linfociti, che si riscontrano in molti processi infiammatori a lento decorso, per Ribbert, sono il prodotto di un ingrandimento da proliferazione di tali piccoli focolai linfatici. Gli elementi dell'infiltrato parvicellulare sono dunque veri linfociti, ma non di origine ematica, né derivati dagli elementi fissi del tessuto, bensì originatisi in sito per proliferazione di elementi simili preesistenti.

Due autori hanno applicato queste vedute generali alla questione delle *Plasmazellen*, Porcile e Schridde.

Porcile (76) ha eseguito delle esperienze simili a quelle di Marschalkó, inoculando nel fegato agenti irritanti, invece dell'acido fenico, usò però la trementina. Esaminando i pezzi a diversi intervalli di tempo dopo l'operazione, egli ha trovato, specialmente attorno ai vasi biliari, accumuli numerosi di linfociti e fra questi delle *Plasmazellen* abbondanti sopratutto nei pezzi raccolti nel terzo giorno dopo l'iniezione. Avendo riscontrato tutte le forme di passaggio fra linfociti e *Plasmazellen*, l'A. conclude che queste derivano da quelli; però nega che trattisi di linfociti di origine ematogena, inclinando a ritenere che essi, almeno prevalentemente, siano derivati da proliferazione di elementi simili preesistenti nel tessuto connettivo interstiziale del fegato, sparsi o riuniti in piccolissimi follicoli.

Molto più importanti sono i lavori di Schridde (88, 89, 90);

questi con un nuovo metodo di colorazione riuscì a stabilire che le *Plasmazellen* contengono nel loro protoplasma dei granuli colorabili e precisamente: che la maggior parte degli elementi, che vanno sotto il nome di *Plasmazellen*, contengono dei granuli, da lui chiamati neutrofili, colorabili colla fucsina acida, quando il tessuto abbia subìto un particolare trattamento con miscela di bicromato e formalina e con acido osmico; che un piccolo numero di *Plasmazellen*, circa una su mille cellule a granuli neutrofili, contiene granuli acidofili, colorabili col metodo di Weigert per la fibrina, e finalmente una frazione ancora minore, circa una su due mila, contiene granuli metacromatici simili a quelli delle *Mastzellen (Plasma-mastzellen)*. L' A. prevede l'obiezione, che gli si potrebbe fare, che i granuli da lui descritti siano prodotti artificiali della preparazione e la ribatte colle seguenti ragioni:

1) I granuli si mostrano cogli stessi caratteri di grandezza e di forma in preparati diversamente fissati, mentre, se si trattasse di prodotti di precipitazione formatisi nel protoplasma per effetto del fissatore, dovrebbero nei diversi casi assumere aspetto diverso.

2) Si possono vedere col metodo di colorazione dell'A. anche in preparati per strisciamento fissati col calore col metodo di Ehrlich, esclusa quindi ogni azione di liquidi fissatori.

Queste granulazioni, ed in particolare quelle neutrofile che si trovano nella grande maggioranza delle *Plasmazellen*, sono, secondo l'A., strettamente specifiche; quindi, col confronto fra le granulazioni delle *Plasmazellen* e quelle dei linfociti e delle cellule fisse, nelle quali pure si possono mettere in evidenza, egli ritiene di poter senz'altro risolvere in modo definitivo la questione dei rapporti fra questi elementi. Egli osserva che le granulazioni delle *Plasmazellen* corrispondono esattamente a quelle dei linfociti, che stanno attorno ai vasi e negli organi linfatici, differiscono invece da quelle dei linfociti circolanti nel sangue, e ne conclude che le *Plasmazellen* derivano dai linfociti perivascolari e forse possono anche formarsi nei gangli linfatici dai linfociti che vi si trovano, non hanno invece nessuna parentela coi linfociti circolanti. La convinzione che i granuli da lui posti in evidenza siano un carat-

tere rigorosamente specifico, immutabile in tutte le fasi della vita di ogni cellula, porta l' A. ad escludere che i linfociti del sangue, migrati nei tessuti, possano subire delle modificazioni per quello che riguarda le granulazioni ed a confermare quindi la netta distinzione fra i linfociti perivasali e quelli del sangue, ribattendo l'idea che solo i primi possano dare origine alle *Plasmazellen.* Naturalmente collo scetticismo, che nel periodo attuale si va diffondendo, sul valore delle colorazioni specifiche in genere e, dati i dubbi che esperienze numerose rigorosamente condotte (Fischer) hanno fatto sorgere sull'interpretazione delle granulazioni colorabili del protoplasma, tutta l'argomentazione di Schridde non può essere accettata che con grandi riserve.

Alla dottrina di Ribbert deve essere posta accanto quella di Marchand (53, 54, 55) : questo autore non si è occupato in particolare della origine delle *Plasmazellen*, ma, studiando i processi infiammatori e riparativi in diversi tessuti, è venuto ad una concezione generale del meccanismo di produzione degli elementi delle infiltrazioni infiammatorie, fra i quali, come caso particolare, entrano le *Plasmazellen.* L'A. ammette che esistano nei tessuti connettivi, e particolarmente lungo i vasi, degli elementi indifferenti, costituiti da un corpo protoplasmatico foggiato a sottile lamella di forma allungata, capaci, già normalmente, ma più nel corso del processo infiammatorio od in prossimità di tumori di varia natura, di proliferare attivamente, dando luogo ad una discendenza che ha questo di speciale, di essere costituita da elementi diversi fra di loro e diversi, per forma e per attività funzionale, dalle cellule madri. Dalla proliferazione delle accennate cellule indifferenti, che stanno attorno ai piccoli vasi, dei quali rappresentano l' avventizia, e perciò dall' A. sono denominate *Adventizialzellen*, derivano in primo luogo quegli elementi rotondeggianti, a protoplasma abbondante, dotati di mobilità attiva e di potere fagocitario, che da lungo tempo sono conosciuti sotto diversi nomi (macrofagi, fagociti istiogeni, *Gitterzellen*, cellule granulo-grassose, etc.) ed ai quali pare debba attribuirsi l' ufficio di inglobare e distruggere i residui dei

corpi stranieri o degli elementi caduti in necrosi perchè si trovano prevalentemente in quei processi infiammatori, nei quali tali residui abbondano. In secondo luogo gli elementi, affatto simili ai linfociti piccoli del sangue, che sono il costituente principale della così detta infiltrazione parvicellulare in una serie di processi infiammatori a lento decorso; in terzo luogo le *Mastzellen* di Ehrlich a granuli metacromatici e le *Plasmazellen* Per tutti questi elementi, vari di forma e di funzione, ma tutti derivati dalla proliferazione delle cellule dell' avventizia dei piccoli vasi, Marchand ha creato la denominazione generale di cellule leucocitoidi. Le *Plasmazellen* sarebbero adunque una particolare varietà di cellule leucocitoidi. I clasmatociti, che da Ranvier erano considerati come leucociti migrati dai vasi e divenuti fissi, almeno nei mammiferi, sarebbero, secondo Marchand, equivalenti alle cellule avventiziali: stabilita questa identità e data la funzione propria delle cellule dell'avventizia nei processi infiammatori, troverebbero conveniente spiegazione le osservazioni di Ranvier, il quale vide i suoi clasmatociti trasformarsi profondamente sotto uno stimolo infiammatorio, andando a confondersi cogli elementi dell'essudato, chiamati allora, con denominazione generica, globuli del pus.

Queste idee, che Marchand ha esposto con mirabile lucidità nel suo celebre libro *Der Process der Wundheilung*, suffragandole con una imponente raccolta di fatti osservati nello studio dei processi infiammatori e riparatori in tutti i tessuti dell'organismo, hanno ottenuto un largo consenso, che appare giustificato, giacchè esse rappresentano un insieme organico ed hanno contribuito a portare ordine e chiarezza in uno de' campi più difficili della istopatologia.

Certo anche contro questa dottrina delle obbiezioni sono possibili; il punto che ha suscitato maggior contrarietà è la grande disparità morfologica e funzionale che esiste fra i costituenti il gruppo delle cellule linfocitoidi, mentre tutte dovrebbero essere derivate da un' unica categoria di elementi. Per quanto sia noto che nei tessuti di origine mesenchimale in generale gli elementi possono subire, nelle diverse fasi della loro vita, modificazioni notevoli, (basterebbe ricordare a questo proposito la storia dello sviluppo

dei leucociti), molti trovano qualche difficoltà ad ammettere, sia pure in condizioni patologiche, una dottrina così contraria al concetto di una rigorosa specificità delle diverse stirpi di elementi, che domina ormai il campo della istologia normale.

Come un predecessore di Marchand, dobbiamo citare Ramon y Cajal (79), il quale, fin dal 1890, poco prima, cioè, che fosse pubblicato il primo lavoro di Unna, studiando le lesioni sifilitiche, aveva richiamata l'attenzione su certe cellule dotate di particolari proprietà microchimiche, che egli chiamò cellule cianofile e che tendeva a porre in rapporto col virus sifilitico: queste cellule cianofile o corpuscoli sifilitici non sono altro che *Plasmazellen*. In seguito Ramon (78) riprese lo studio di questi elementi e riconobbe che essi non sono propri delle produzioni sifilitiche, ma si trovano anche abbondanti nei papillomi mucosi, nello stroma dei tumori maligni, in tutte le infiammazioni croniche, nel tubercolo, nel nodo morvoso, nel rinoscleroma, ecc. In questo lavoro, ingiustamente trascurato dagli autori che in seguito si occuparono della questione, Ramon y Cajal fa uno studio completo delle *Plasmazellen*, alle quali egli seguita dare il nome di cellule cianofile; descrive con mirabile esattezza i caratteri morfologici e microchimici del protoplasma, le diverse forme del nucleo, i processi di divisione (diretta ed indiretta), le varietà e finalmente affronta la questione dell'origine e del destino finale di questi elementi portandovi un contributo notevole di osservazioni coordinate con argomentazione chiara, logica e convincente. La conclusione è la seguente: le cellule connettive embrionarie (cellule cianofile, *Plasmazellen*) dello stroma delle neoplasie, dei processi filogistici cronici, dei tessuti di granulazione, non derivano dalle cellule fisse del connettivo, nè dai leucociti (sono compresi sotto questa denominazione i linfociti circolanti), nè dagli endotelii, ma bensì da certe cellule connettivali, che hanno conservato nell'adulto caretteri simili a quelli delle cellule connettive embrionali, che risiedono nel connettivo e sono specialmente accumulate sotto gli epitelii e intorno ai vasi di un certo calibro. Tali cellule, sotto l'influenza di particolari stimoli, entrano in divisione generando un gran numero di cellule cianofile (*Plasmazellen*). Alcune di queste poi sono

capaci di trasformarsi ulteriormente in fibroblasti, alla lor volta destinati a subire una finale evoluzione in cellulle connettive fisse; altre vanno incontro a processi regressivi.

Una prima e più importante conferma nelle linee generali alla dottrina di Marchand troviamo nei lavori di Maximow. Questo A., da una lunga serie di ricerche (56-57-58) sui processi infiammatori e rigenerativi del connettivo, è venuto a delle conclusioni che differiscono da quelle di Marchand in un solo punto: egli ammette con Marchand che esiste un gruppo di elementi capaci di assumere diverse forme e funzioni, ma, mentre questi afferma che alla formazione di esso prendono parte esclusivamente cellule derivate dalla proliferazione degli elementi dell'avventizia, Maximow invece ammette che alla costituzione del gruppo stesso prendono parte anche dei linfociti migrati dai vasi. Per indicare gli elementi del gruppo in questione Maximow ha creato la denominazione di poliblasti, che sta ad esprimere la caratteristica capacità di queste cellule di assumere forme e funzioni svariate: i poliblasti di Maximow dunque corrispondono alle cellule leucocitoidi di Marchand, colla differenza che, mentre le cellule leucocitoidi sono tutte di origine istiogena, i poliblasti hanno duplice origine, in quanto a costituirli entrano, oltre ai discendenti degli elementi avventiziali, anche dei linfociti di origine ematogena. Il problema fondamentale, se i linfociti del sangue nei processi infiammatori siano capaci di emigrare nel tessuto per propria attività motoria, attraversando la parete dei vasi, è stato dai due autori risolto adunque in senso opposto, senza che, nè l'uno, nè l'altro, abbiano fornito a sostegno dell'opinione preferita delle prove definitivamente concludenti. Maximow ha avuto il merito anche di tentare di collegare i fenomeni che si verificano nella rigenerazione infiammatoria del connettivo coi processi di sviluppo embriologico del tessuto stesso.

Ciò premesso, ecco in breve la dottrina di Maximow: durante lo sviluppo una parte delle cellule del mesenchima, primitivamente tutte fra loro identiche, si differenziano, assumendo la funzione fibroblastica, in cellule fisse propriamente dette, mentre un'altra parte conserva più a lungo la forma rotondeggiante e la mobilità ameboide: da

questa seconda categoria di cellule mesenchinali (primäre Vanderzellen di Saxer (83)) derivano, da una parte i globuli bianchi del sangue, la formazione dei quali in seguito si localizza in speciali ragioni del mesenchima (abbozzo degli organi linfatici) e, dall'altra parte, quei particolari elementi che, durante l' ontogenia, oppure nell'organismo completo sviluppo, perdono la loro mobilità, si dispongono in prevalenza lungo i vasi e formano le cellule dell'avventizia di Marchand o i clasmatociti di Ranvier. Al principio di un processo infiammatorio i fibroblasti reagiscono proliferando, gli elementi, che ne derivano, conservano la funzione fibroblastica e ad esse è dovuta la formazione del tessuto connettivo giovane delle granulazioni e della cicatrice. Le cellule dell' avventizia e i clasmatociti invece sotto lo stimolo flogogeno riacquistano la loro mobilità, proliferano e danno luogo ad una serie di elementi poco differenti dagli elementi mesenchimali embrionali. Contemporaneamente a questo processo di proliferazione delle cellule avventiziali e dei clasmatociti, avviene una attiva migrazione di elementi dai vasi, per la quale, oltre ai leucociti polinucleati (dei quali qui non dobbiamo occuparsi perchè la loro parte nel processo infiammatorio è ben nota), arrivano nel tessuto in grande numero anche dei linfociti. All'insieme degli elementi derivati dai linfociti migrati e dalla proliferazione delle cellule avventiziali e dei clasmatociti Maximow applica il nome generico di *poliblasti*.

Gli elementi di questo gruppo posseggono come caratteristica principale la proprietà di evolvere in diversi sensi: così parte riassumono, quando il processo infiammatorio tende a spegnersi, la forma di cellule avventiziali o di clasmatociti e, come tali restano nel tessuto cicatriziale, parte si trasformano in cellule fisse, pur senza acquistare la funzione fibroblastica, parte finalmente si trasformano in *Plasmazellen*. Le *Plasmazellen* dunque sono per Maximow un prodotto della evoluzione dei poliblasti e, come questi, di doppia origine, ematogena ed istiogena.

Fra gli autori italiani, quello che ha portato il più largo e autorevole contributo di ricerche sperimentali ed anatomo-patologiche

alla questione delle *Plasmazellen*, è stato Foà (23-24-25). Egli ha studiato questi elementi nei focolai necrotico-infiammatori provocati nel fegato del coniglio con l'iniezione di estratti di vari organi, oppure con soluzioni di nucleo-proteidi ricavati dagli organi stessi e nelle cavie e nel coniglio colla causticazione con ago rovente; inoltre nel processo flogistico che si provoca nel fegato con la legatura permanente del dotto coledoco ed infine nei processi reattivi provocati sulle sierose dalla presenza di corpi liberi endoperitoneali, servendosi per produrre i corpi liberi di iniezioni ripetute ad un giorno di intervallo di estratto acquoso di capsule soprarenali di vitello nel coniglio. Negli animali operati di causticazione del fegato e di iniezione in questo organo di nucleo proteidi ha esaminato anche la milza, che presentava considerevoli ed interessanti alterazioni, studiò pure la milza di animali salassati ed operati di legatura dell'arteria splenica cogli opportuni confronti con milze normali. Sempre dal punto di vista delle *Plasmazellen*, ha studiato anche un tumore cronico di milza da malaria, un caso di tubercolosi miliare acutissima con tubercoli miliari microscopici nella milza ed infine, con molta ampiezza, un caso interessante, dal punto di vista clinico descritto da Micheli (48), e definito come pseudoleucemia plasma-cellulare. In un lavoro speciale poi ha considerato un caso di tendovaginite e tubercolosi della pelle. Sull'origine e sul significato delle *Plasmazellen*, le idee generali di Foà si avvicinano di molto a quelle di Ribbert e di Marchand e trovano conferma nelle conclusioni di Maximow di poco posteriori. Egli ritiene che « nel connettivo interstiziale e sopratutto nel connettivo « perivasale, vi siano almeno due sorta di elementi. Gli uni più « abbondanti, sono le cellule fusate o stellate, alle quali esclusi- « vamente è dovuta la formazione della sostanza fibrillare, gli altri « più scarsi, ed appena riconoscibili in certi casi, sono dei nuclei « rotondeggianti con scarso protoplasma, e molto simili ai linfociti « maturi delle ghiandole e dei nodi linfatici, ma esistenti perma- « nentemente nel connettivo come elementi proprii di quel tessuto. « Se una causa di irritazione si esercita sopra un parenchima, e « sopratutto se la causa stessa porta sulle prime a distruzione di

« elementi, allora il primo fatto che segue è la migrazione dei « globuli bianchi verso l'area danneggiata. Tosto dopo ha luogo « l'ipertrofia e l'iperplasia degli elementi connettivi, i quali in « parte possono trasformarsi in giovani elementi mononucleati « tondeggianti ed esercitare attivamente il fagocitismo sui leucociti « polimorfi che hanno già fagocitato a loro volta i detriti dell'area « lesa. In terza linea ha luogo l'ipertrofia e l'iperplasia dei piccoli « elementi linfocitoidi del connettivo, i quali aumentano il loro proto- « plasma, come fanno i vecchi elementi fusati, sotto lo stimolo « dell'irritazione, e certamente per cariocinesi; più di frequente « per amitosi, si moltiplicano e si accumulano nel luogo di pro- « duzione dapprima, e poi si diffondono lentamente nel tessuto « vicino. » Questi elementi sono le *Plasmazellen.*

« Quale sia la loro funzione non è possibile determinare. Certo « essi non hanno funzione fagocitaria, e apparentemente non sono « destinati a fabbricare del nuovo connettivo fibrillare; invece si « adagiano sul vecchio, ed alla fine vengono a costituire un tessuto « patologico un *Plasmoma.* Oppure degenera il loro granoplasma « o l'abbandonano quasi interamente per diventare elementi più « piccoli, molto simili ai linfociti, e formare la infiltrazione par- « vicellulare. »

Riguardo alla difficile questione dell'esistenza di *Plasmazellen* negli organi ematopoietici normali, uno dei punti che nella lunga discussione sulle *Plasmazellen* sono rimasti più oscuri, Foà osserva giustamente che « essendo difficilmente differenziabili i lin- « fociti e le *Plasmacellule,* non è possibile, dove questi elementi si « trovano gli uni accanto agli altri, di determinarne rispettivamente « l'origine. » Del resto, una volta ammesso che le *Plasmazellen* derivino dalla ipertrofia ed iperplasia di elementi simili ai linfociti esistenti normalmente nel connettivo, quando si tenga presente che il tessuto citogeno da un punto di vista generale deve considerarsi come un tessuto connettivo modificato per l'accumulo entro le sue maglie di elementi rappresentanti le varie fasi di sviluppo dei linfociti, riuscirà ovvio comprendere come stimoli simili a quelli che producono nel connettivo la formazione di un plasmoma, pro-

ducano nella milza o nei gangli linfatici la trasformazione degli elementi proprii di questi organi in *Plasmazellen*.

Seguendo nelle linee fondamentali la dottrina di Foà, alcuni allievi di lui hanno ripreso lo studio delle *Plasmazellen* in diversi processi patologici sperimentali; ricordo in modo particolare i lavori di Morandi (60) e di Parodi (75). Al Morandi dobbiamo una interessante serie di ricerche sulla infiammazione interstiziale del rene provocata coll' iniezione del bacillo di Friedländer, le conclusioni alle quali pervenne si possono riassumere come segue:

1) Le *Plasmazellen* sono costituenti normali e costanti del neoplasma infiammatorio, ma possano trovarsi in maggiore o minore abbondanza a seconda della natura dello stimolo che ha prodotto il processo infiammatorio. Essi rappresentano un momento funzionale delle cellule simili ai linfociti (cellule linfocitoidi) che normalmente si trovano nel tessuto connettivo accanto alle cellule fisse fusate e stellate.

2) Le *Plasmazellen* sono costantemente prive di virtù fagocitaria; esse, come dipendono e derivano da elementi liberi, così non fabbricano mai sostanza intercellulare fibrillare, ma, se non degenerano, restano per lungo tempo nel focolaio di produzione, o come tali adagiate sopra fascetti di fibrille connettive, ovvero riunite a formare un plasmoma, od ancora, dopo aver perduto o grandemente ridotto il loro mantello protoplasmatico, sotto forma di elementi del tutto simili ai piccoli linfociti circolanti a costituire i focolai comunemente detti di infiltrazione parvicellulare.

3) Le cellule libere dei centri linfatici sono isomorfe ed insocromatiche a quelle dei focolai flogistici; in un luogo come nell'altro, si ha per analogo meccanismo la produzione e la riproduzione di cellule aventi l'aspetto caratteristico del linfocito adulto, alla preesistenza delle quali forme è necessariamente subordinata la comparsa delle forme cellulari aventi i caratteri delle *Plasmazellen*.

Parodi, inspirandosi direttamente ad un precedente lavoro di Foà, ha portato la discussione sull'origine delle *Plasmazellen* in un

campo irto di difficoltà, studiando i processi flogistici e rigenerativi nel midollo delle ossa del coniglio in seguito a frattura dell'osso ed alla introduzione nel canale midollare di corpi estranei asettici (frammenti di midollo di sambuco). Da queste ricerche egli conclude che la *Plasmazelle* tipica sta sempre in rapporto con forme linfocitarie, che non è possibile dimostrare in modo sicuro un rapporto, nè morfologico, nè funzionale tra il fibroblasto e l'osteoblasto e la tipica *Plasmazellen*, che questa non produce nè connettivo, nè osso.

Da questo breve riassunto, della letteratura che mi sono sforzato di rendere il più chiaro possibile, tralasciando tutto quello che non ha stretta attinenza col problema in discussione, ed anche modificando qua e là la terminologia usata dai diversi autori, nell'intento di escludere le confusioni dovute a denominazioni di significato non ben definito o non rispondenti più ai concetti oggi generalmente accettati, risulta che la questione dell'origine delle *Plasmazellen* è ancora lontana da una soddisfacente soluzione.

Unna ha il merito di aver richiamato l'attenzione sopra un gruppo di elementi, che si riscontrano in tutti i processi infiammatori ed in alcuni tale abbondanza da costituire parte preponderante del tessuto e di avere indicato una serie di caratteri morfologici e microchimici, pei tali questi elementi, quando si presentano nel loro aspetto tipico, si possono con sicurezza identificare e distinguere da tutti gli altri. Ma, se facile riesce la identificazione delle *Plasmazellen* tipiche, i confini del gruppo non sono ancora delineati con precisione, cosicchè nei casi particolari accade di imbattersi in elementi, i quali, o perchè non hanno ancora compiuta la loro evoluzione, o perchè sono in preda a processi regressivi, che ne alterano la fisonomia, ci lasciano in dubbio se possono o no essere ascritti alla categoria delle *Plasmazellen*. Per quanto riguarda l'origine, sono ancora di fronte opposte opinioni: per alcuni le *Plasmazellen* non sono che una modificazione patologica delle comuni cellule fisse del connettivo, per altri un prodotto della evoluzione dei globuli bianchi del sangue (linfociti o leucociti), per

altri derivano da linfociti preesistenti come tali nel connettivo, per altri infine dall'evoluzione di una speciale categoria di elementi connettivali. Sul meccanismo della formazione delle *Plasmazellen*, sulle cause, cioè, che producono nel protoplasma di una parte delle cellule del neoplasma infiammatorio quelle particolari modificazioni, che le fanno riconoscere come *Plasmazellen*, salvo alcune ipotesi del tutto arbitrarie, nulla noi conosciamo di preciso e parimente affatto privi di attendibilità sono i pochi tentativi fatti per interpretare la funzione delle *Plasmazellen*, la parte speciale che esse devono rappresentare nel processo infiammatorio.

Piano delle ricerche e tecnica

Per tentar di portare un modesto contributo personale alla soluzione di questo difficile problema, io ho praticato diverse serie di ricerche.

Anzitutto, riconosciuta la necessità di formarmi una esperienza personale, che mi aiutasse a riconoscere le *Plasmazellen*, almeno in tutti quei casi, nei quali ad una sicura identificazione non si oppone la indeterminatezza delle linee che dovrebbero delimitare i confini del gruppo, ho studiato tutti i pezzi patologici che potei procurarmi, nei quali era da aspettarsi di trovare esempi di *Plasmazellen*, sia nella loro forma tipica, sia nei diversi periodi del loro sviluppo, sia nelle varie loro fasi regressive. In secondo luogo ho cercato di provocare negli animali dei processi patologici, che presentassero un campo favorevole per lo studio dell'origine delle *Plasmazellen*, avendo di mira sopratutto di ottenere un processo a decorso lento e progressivo, nel quale le *Plasmazellen* si formassero in abbondanza e che, per la sua natura si avvicinasse ai processi caratterizzati nell' uomo dai più tipici plasmomi.

Dopo moltissimi tentativi, la mia scelta si arrestò sui processi tubercolari localizzati, che si ottengono nelle cavie colla inoculazione di materiale tubercolare virulento nel fegato e nel cervello. Da ultimo, a titolo di controllo ed a conferma dei risultati ottenuti sperimentalmente nella tubercolosi cerebrale, ho studiato, dal punto

di vista delle *Plasmazellen*, le alterazioni della corteccia cerebrale in alcuni casi di paralisi progressiva.

Poche parole saranno sufficienti riguardo alla tecnica. Per la fissazione dei pezzi destinati alla dimostrazione delle *Plasmazellen*, ho sempre adoperato l' alcool assoluto; questo fissatore, come giustamente ha riconosciuto Unna, é indubbiamente il migliore per questo scopo, anzi è l'unico, che permette di ottenere una colorazione veramente elettiva del granoplasma, colorazione elettiva, in base alla quale soltanto l'identità delle *Plasmazellen* può essere stabilita con sicurezza. Da pezzi fissati in altri liquidi (miscele a base di sublimato o di formalina, liquido di Flemmeing ecc.) si possono talora ottenere risultati utilizzabili, ma è certo che il caso di restare in dubbio nel giudicare se un dato elemento possa, o no, ascriversi al gruppo delle *Plasmazellen*, avviene con frequenza infinitamente minore nei preparati fissati in alcool, che in quelli fissati in ogni altro modo. Per l'inclusione Unna consiglia la celloidina; io però, essendomi accertato con numerose esperienze di confronto, che la inclusione in paraffina, eseguita colle opportune modalità e coll' impiego dell'olio di cedro come rischiarante, non danneggia affatto, nè la struttura, nè la particolare colorabilità delle *Plasmazellen*, mentre permette un lavoro molto più rapido e regolare, mi sono in questo punto allontanato dalle regole classiche, adottando quest' ultimo metodo di inclusione.

Dei vari metodi di colorazione proposti, dopo averli provati tutti, ho preferito limitarmi ad usare il metodo al bleu di metilene policromo di Unna (polychomes Methylenbau, Glycerinaeter Methode) e quello di Pappenheim (89), modificato pure da Unna (99), colla miscela di pironina e verde di metile fenicata (Karbol, Pyronin, Methilgrün Methode).

Con questi metodi di colorazione osservai che i risultati sono molti migliori, quando si operi su sezioni isolate, anzichè, come di solito si usa, su sezioni attaccate ai vetri. Questa differenza di risultati non è facile a spiegarsi, specialmente quando per far aderire le sezioni si adoperi solo acqua distillata, però è un fatto già stato

osservato; anzi recentemente Fick (22) ne ha fatto oggetto di una nota speciale.

Ricerche isto-patologiche preliminari

La mia attenzione fu anzitutto rivolta sopra i processi tubercolari della cute, come quelli, da cui fu tratto il materiale dei primi studi di Unna, che condussero alla scoperta delle *Plasmazellen.*

In un caso di Lupus volgare ulcerato, in un pezzo tolto dall'ammalato per biopsia, il tessuto del derma appariva uniformemente infiltrato da una moltitudine di elementi simili in tutto ai linfociti. Sparse qua e là senza ordine, talora isolate, talora a piccoli gruppi, si vedevano delle *Plasmazellen* tipiche, mancavano le cellule giganti. Nella zona di infiltrazione la sostanza fibrillare del connettivo era diminuita, cosichè il tessuto del derma era ridotto ad una trama costituita quasi solo da cellule fisse di forma fusata od a stella con sottili e delicati prolungamenti. Quando la struttura del tessuto luposo si presenta come in questo caso, evidentemente non è possibile ricavarne alcun dato riguardo alla origine delle *Plasmazellen.* Ci troviamo di fronte ad una folla di elementi, senza alcun criterio che ci permetta di stabilire i rapporti genetici fra loro intercorrenti: le forme a tipo linfocitario possono essere veri linfociti migrati dai vasi, cellule autoctone del connettivo, che hanno assunto il tipo dei linfociti, o prodotti di una particolare modificaziono regressiva delle *Plasmazellen*; queste poi possono essere derivate dall'evoluzione di linfociti, o da modificazione di elementi fissi del tessuto del derma; nulla ci permette di scegliere fra le contrarie ipotesi.

Una struttura affatto simile riscontrai in un altro caso di Lupus della mucosa delle narici e del setto nasale; anche qui una infiltrazione mista di linfociti e di *Plasmazellen* in una trama costituita dalle cellule fisse del connettivo e da pochi residui della primitiva sostanza fondamentale fibrillare. In questo caso, in alcune parti specialmente in prossimità dei punti ulcerati, il tessuto era riccamente infiltrato anche da leucociti polinucleati, espressione di un

processo infiammatorio acuto, sovrapposto al processo luposo e legato probabilmente alla penetrazione di microrganismi dai punti ulcerati.

Il terzo caso di tubercolosi cutanea, che pervenne al mio esame, apparteneva a quella forma clinica che va sotto il nome scrufoloderma e che è caratterizzata da piccoli focolai tubercolari, con tendenza alla caseificazione, aventi sede prevalentemente nel tessuto connettivo sottocutaneo. In corrispondenza dei nodi il tessuto appariva anche qui infiltrato da *Plasmazellen* e da linfociti frammisti fra loro senza ordine, esistevano numerose cellule giganti e, specialmente nella zona periferica dei nodi al limite del tessuto sano, numerose *Mastzellen* a granuli metacromatici. In molti punti il tessuto appariva in preda a processi di necrosi, veri focolai di caseificazione, le cellule giganti erano accumulate sopratutto in prossimità di tali focolai.

Una struttura non molto dissimile da quella dei tessuti luposi sopra accennati, trovai in una granulazione meningenea dipendente da un processo tubercolare di origine auricolare. La trama del tessuto qui era costituita da cellule giovani di connettivo e da vasi ampi ed a pareti delicate, l'infiltrazione da linfociti e da poche *Plasmazellen* diffuse nel tessuto senza evidente rapporto coi vasi. In alcune regioni il tessuto presentava segni evidenti di processi regressivi, in altri erano abbondanti i leucociti polinucleati. Qua e là si trovano anche dei focolai costituiti da elementi in tutto simili ai linfociti del sangue, ma aventi nel loro protoplasma scarse granulazioni colorabili coi metodi specifici delle *Plasmazellen.* Questi elementi corrispondono alle *Atrophische-plasmazellen* di Unna. L'esame della figura 3, che ne riproduce un gruppo, dimostra come sarebbe difficile formarsi una opinione basata sui fatti a proposito della derivazione di questi elementi. Le opposte ipotesi, che essi derivino da atrofia delle *Plasmazellen,* o siano elementi indipendenti provenienti, o no, dai vasi, sono entrambi possibili.

Un interesse molto maggiore dei casi precedenti presenta, pel nostro scopo, un'altra forma di tubercolosi cutanea, che mi fu dato di osservare e che si potrebbe definire una ulcera tubercolare della

cute. In questo caso, esaminando la zona infiltrata, rilevai che, mentre nei punti vicini all' ulcera il derma appariva in preda a processi necrotici di grado avanzato, nei punti più lontani invece, verso il tessuto sano, era inspessito per ammento della sostanza fibrillare fondamentale, così da assumere l'aspetto di un vero tessuto fibroso cicatriziale. Nel tessuto inspessito esistevano qua e là dei gruppi di cellule giganti accompagnate da scarse cellule epitelioidi e circondate da un alone di linfociti. Insieme a tali focolai, nei quali è riconoscibile la tipica struttura del tubercolo, esistevano nel tessuto accumuli enormi di *Plasmazellen* con una disposizione assai interessante e caratteristica. Esse si disponevano anzitutto attorno ai focolai sopradescritti in gruppi talvolta confluenti a formare una vera corona che circondava la zona dei linfociti e la divideva dal circostante tessuto connettivo (fig. 1). La zona dei linfociti e quella circostante in molti punti non erano ben delimitate, lungo questa linea io non ho mai trovato però elementi che si potessero considerare come stadi di passaggio dalle *Plasmazellen* ai linfociti, o da questi a quelle ; parimenti mancavano in questa regione del tutto le forme di divisione delle *Plasmazellen.* Invece, nella zona di confine fra gli accumuli di *Plasmazellen* ed il tessuto connettivo del derma, accadeva sovente di incontrarsi in cellule, per le quali si restava in dubbio se fossero da ascriversi alla categoria delle *Plasmazellen* ed a quelle delle cellule fisse del connettivo. Erano elementi allungati disposti fra i fascetti della sostanza fibrillare fondamentale, con un nucleo vescicolare, con scarsi elementi cromatinici, ma che d'altra parte presentavano un protoplasma ricco di sostanza colorabile coi colori basici, un protoplasma che, trattato coi metodi adatti, appariva costituito come il protoplasma delle *Plasmazellen* tipiche. Oltre che attorno ai focolai tubercolari sopra accennati, nel tessuto in esame si trovavano anche numerosi accumuli di *Plasmazellen* attorno ai vasi ed ai nervi. Accadeva spesso di incontrare nelle sezioni dei piccoli vasi circondati quasi da un manicotto formato esclusivamente da *Plasmazellen* tipiche. La fig. 2 dà una idea di questa disposizione. Quì gli elementi simili ai linfociti mancavano affatto, mentre, cer-

cando con attenzione, si trovavano fra le *Plasmazellen* degli elementi (fig. 2 *a*, *b*) che ricordavano, da una parte le cellule connettive e particolarmente quegli elementi allungati che accompagnano i piccoli vasi, dei quali rappresentano l'avventizia, e dall'altra, per i caratteri del loro protoplasma, accusavano una parentela evidente colle *Plasmazellen*. Attorno ai piccoli nervi e proprio nello spessore dell'epinervio si vedevano spesso dei focolai pure esclusivamente costituiti da *Plasmazellen*. Questi elementi infiltravano il tessuto connettivo lasso dell' epinervio divaricando i fascetti di fibrille connettive. Fra le *Plasmazellen* non si scorgevano in questi focolai elementi del tipo dei linfociti o dei leucociti, ma solo cellule fisse del connettivo e fra queste anche qui alcune dimostranti di aver subìto quella particolare modificazione, per la quale il loro protoplasma assume dei caratteri di somiglianza con quello delle *Plasmazellen*. Un confronto fra tali focolai, veri plasmomi perineurici, ed i focolai perivasali non potrà a meno di suggerire la massima prudenza nel giudicare dell' origine di questi ultimi, tanto più che, forse per analogia con quanto accade nell'infiammazione acuta dove noi possiamo assistere direttamente al formarsi della infiltrazione perivasale per attiva migrazione dei leucociti polinucleati del sangue, esiste la tendenza a considerare di origine ematogena tutti gli elementi, che si trovano attorno ai vasi, ricorrendo al comodo ripiego di una modificazione evolutiva, accaduta al momento della migrazione, quando gli elementi infiltrati sono troppo dissimili da quelli circolanti. A titolo più che altro di curiosità, accenno anche che delle *Plasmazellen* tipiche, talvolta polinucleate, isolate, si trovavano anche dentro lo spessore di fascetti nervosi, che non mostravano del resto segno alcuno di alterazione e sopratutto nessuna traccia di infiltrazione infiammatoria (fig. 5).

Un campo meno favorevole per lo studio delle *Plasmazellen*, ci offrono i processi tubercolari viscerali. Io ho esaminato parecchi casi di tubercolosi del polmone, della pleura, del rene, a vari stadi, ma senza ricavarne risultati utilizzabili per la questione della origine delle *Plasmazellen*: queste mancano nelle fasi iniziali del processo (tubercolosi miliare); si trovano invece abbastanza

abbondanti quando incomincia la caseificazione, ma allora il quadro riesce così complesso, che ogni speranza di poter rintracciare la genealogia degli elementi, che sono in giuoco, deve essere abbandonata.

Un reperto di *Plasmazellen* abbastanza caratteristico l'ottenni in un caso di ulcera tubercolare dell'intestino. Nella zona della sotto mucosa rispondente al fondo dell'ulcera esisteva un accumulo considerevole di linfociti e di *Plasmazelten*; ma più lontano, nello spessore della tonaca muscolare e specialmente dentro le appendici epiploiche, l'infiltrato era costituito esclusivamente da gruppi di *Plasmazellen* tipiche accumulate intorno ai piccoli vasi.

Ho studiato, sempre dallo stesso punto di vista, anche alcuni nodi tubercolari del fegato dei bovini: questi, come è ben noto, si presentano di solito microscopicamente come grandi o piccoli ammassi circondati da una capsula fibrosa, talora molto spessa e compatta. Al microscopio, su sezioni trattate, per esempio, col metodo di Pappenheim-Unna, si vede che nei nodi più giovani, almeno, si possono distinguere tre strati concentrici, spesso molto nettamente delimitati. Al centro abbiamo la sostanza caseosa costituita da detriti di elementi necrotizzati, quindi uno strato di tessuto fibroso infiltrato qua e là da focolai di *Plasmazellen* e contenente residui di canalicoli biliari, più o meno alterati, infine una serie di focolai di linfociti aggruppati attorno ad una od a parecchie cellule giganti. Nella porzione periferica di questi focolai si trovano pure delle *Plasmazellen* disposte spesso in serie a formare uno strato separante il giovane tubercolo dal tessuto sano. La figura 6 fa vedere questa disposizione, che ricorda molto quella osservata in un caso di ulcera tubercolare cutanea e riprodotta nella figura 1. In alcuni casi la sostanza caseosa è scarsissima, mentre è abbondante lo strato di tessuto connettivo fibroso infiltrato da *Plasmazellen* riunite in gruppi od in forma di cordoni.

Nella categoria dei tumori maligni ho esaminato due cancri della cute, un sarcoma pure della cute, un adenocarcinoma dello stomaco ed un cancro primitivo del pancreas.

Nei due cancri cutanei, uno del labbro ed uno della guancia, il

reperto, riguardo alle *Plasmazellen*, fu identico. Il connettivo limitante gli zaffi cancerosi appariva infiltrato in alcuni punti da sole *Plasmazellen*, in altri da focolai esclusivamente formati da linfociti, in altri dalle due sorta di elementi mescolati insieme. Meritano di richiamare l'attenzione i gruppi di *Plasmazellen* che sono raccolti attorno ai piccoli vasi in quei punti, nei quali l' infiltrazione pare si trovi nel suo stadio iniziale; la fig. 7 ne riproduce un esempio. Il preparato è tolto da un cancro del labbro in un punto del connettivo del derma prossimo al confine di uno zaffo epiteliale. Si osserva come l' infiltrazione è costituita esclusivamente da grosse *Plasmazellen* tipiche, mancano assolutamente i linfociti o forme interpretabili come stadi di passaggio fra questi e le *Plasmazellen*; invece in immediata vicinanza della parete del vaso esiste un esemplare di *Plasmazelle* a due nuclei ed un' altra cellula, che, pure avendo già abbastanza accentuati i caratteri del protoplasma distintivi delle *Plasmazellen*, mostra ancora per la sua forma e pei suoi rapporti colla parete del vaso una evidente parentela cogli elementi connettivi dell'avventizia.

In un sarcoma a cellule fusate della cute ho osservato nel tessuto connettivo prossimo alle masse neoplastiche dei focolai prevalentemente perivasali in tutto simili a quelli descritti; la distinzione fra le *Plasmazellen* e gli elementi del tumore, che coi metodi delle *Plasmazellen* non assumono mai la caratteristica colorazione, era molto evidente, cosicchè queste anche quando, come spesso accade, si trovavano isolate od a piccoli gruppi in mezzo agli elementi sarcomatosi si potevano sempre distinguere con tutta sicurezza.

Nei cancri di origine ghiandolare l'infiltrato di *Plasmazellen* è molto meno abbondante; nel tessuto connettivo interstiziale di un cancro del pancreas non riuscii a vederne che pochi esemplari; erano invece molto frequenti degli elementi a granulazioni metacromatiche che, a mio avviso, si devono considerare come vere *Mastzellen*. Il protoplasma di queste cellule accusava però una notevole affinita pei colori basici e specialmente per la pironina; forse di questo genere sono le cellule descritte sotto il nome di

Plasma-mastzellen. Sulla loro natura e significato nulla io potrei dire di preciso.

Nell'adenocarcinoma dello stomaco esistevano nella sottomucosa e nei setti di tessuto connettivo fra i tuboli ghiandolari neoformati numerosissimi linfociti e, qua e là, scarsi focolai di *Plasmazellen.* Si potrebbe prendere nota del fatto che in questo tessuto, normalmente assai ricco di linfociti, che si riuniscono a costituire anche dei veri follicoli linfatici, la formazione delle *Plasmazellen* sotto lo stimolo della neoplasia è assai limitata.

In un caso di rinoscleroma, esaminando alcuni nodetti tolti dalla mucosa nasale, riscontrai la struttura tipica classicamente descritta da Unna: le *Plasmazellen* hanno parte preponderante nella costituzione del tessuto e si presentano sia nella loro forma caratteristica, sia nei vari stadi degenerativi che conducono alla formazione delle cellule a globuli ialini e delle cellule di Mikulicz. La derivazione di queste due sorta di cellule dalle *Plasmazellen* era anche nel mio caso evidente. Notavansi pure numerosi focolai di elementi simili ai linfociti con ammassi periferici di sostanza basofila nel citoplasma. Su questi focolai linfocitari del rinoscleroma Unna ha richiamato l' attenzione anche recentemente (102), ritenendoli un esempio caratteristico delle sue *atrophische Plasmazellen.* Anche qui io non riuscii a convincermi che esistano dati sufficienti per ammettere le idee di Unna e per escludere la possibilità che trattisi di focolai di veri linfociti indipendenti dalle *Plasmazellen.*

Da ultimo osservai anche il tipico plasmoma che costituisce i condilomi acuminati: questi tumoretti sono formati da tessuto connettivo giovane riccamente infiltrato di *Plasmazellen.* Si prestano bene per l'osservazione delle diverse forme di questi elementi, ma nulla ne potei ricavare riguardo alla loro origine.

Ricerche sulla tubercolosi sperimentale del fegato

Alla scelta dei processi tubercolari del fegato come campo di studio per l'origine delle *Plasmazellen* sono arrivato, come dissi, dopo molti tentativi. Così ho esperimentato dapprima con iniezioni

di tossina difterica a diversa concentrazione e di miscele di tossina e di siero antidifterico nel connettivo sottocutaneo delle cavie, ma il processo infiammatorio, che ne deriva, se è facilmente graduabile, non dà luogo che alla formazione di pochissime *Plasmazellen.* Ho tentato l'iniezione di saccaromiceti patogeni in vari animali sperando che nella costituzione dei granulomi, che così si formano, le *Plasmazellen* avessero una parte; ma queste invece mancano del tutto prevalendo un processo proliferativo delle cellule fisse del connettivo. Ho praticato su un numero considerevole di cavie e di conigli la legatura del coledoco per studiare le *Plasmazellen* nei processi di cirrosi, che in tal modo si provocano, ma anche qui mi parve che le condizioni di studio fossero poco favorevoli. Finalmente ho provato le causticazioni del fegato sia con aghi roventi, sia con acido fenico, soluzione concentrata di cloralio, trementina, ecc., ma abbandonai anche queste esperienze perchè l'infiammazione decorre in modo troppo tumultuario e non si presta ad uno studio del genere di quello che io aveva in animo di fare.

I processi tubercolari del fegato invece presentano il vantaggio di avvicinarsi per la loro causa ad un processo che nell' uomo dà i più tipici plasmomi e di avere un decorso lento e graduale e quindi favorevole per lo studio delle trasformazioni degli elementi che vi sono impegnati. Certo sarebbe stato assai interessante uno studio sulla tubercolosi cutanea sperimentale negli animali, ma sebbene il provocarla non sia impossibile, in pratica lo studio incontra troppe difficoltà tecniche per poter permettere una ricerca metodica.

Nelle mie esperienze che furono eseguite tutte sulla cavia (il coniglio che meglio si presterebbe dal lato operatorio troppo spesso presenta lesioni spontanee del fegato da coccidiosi pregressa o da distomi) procedetti nel modo seguente: messo allo scoperto il fegato con una incisione mediana, estraevo dalla ferita il lobo sinistro ed in questo innestavo dei piccoli tubercoli miliari tratti dal peritoneo di un'altra cavia precedentemente infettata con tubercolosi virulenta. Le piccole ferite epatiche di solito non danno emorragia notevole; in un solo animale conviene fare parecchi innesti, di solito cinque

o sei; rimesso l'organo nella cavità addominale, chiudevo la ferita con triplice sutura peritoneale, muscolare e cutanea. Procedendo colle dovute cautele di asepsi io non ebbi mai a lamentare inconvenienti di sorta; tutte le mie cavie guarirono per prima intenzione. Solo è quasi inevitabile, date le molteplici ferite del fegato, la formazione di aderenze fra questo ed il peritoneo parietale. Tali aderenze però rappresentate da sottili briglie di connettivo lasso non portano di solito alcuna conseguenza. Osservai in questo modo in tutto 32 cavie, che furono uccise 5, 7, 10, 15, 20, 23, 35, 50, 55, 60 giorni dopo la inoculazione. Nelle cavie uccise nei primi giorni riesce alquanto difficile ritrovare il punto dell' innesto e bisogna perciò sezionare in serie grossi frammenti della parte del fegato, nella quale l'innesto è stato fatto; ma già dopo circa dieci giorni i nodi tubercolari riescono facilmente visibili come chiazze biancastre rotondeggianti di diversa dimensione. In alcuni cási il processo tubercolare non resta localizzato al punto di innesto, ma si diffonde a tutto l' organo sotto forma miliare e talora invade anche gli organi vicini, i gangli linfatici dell'ilo, il peritoneo, la milza.

Se si esaminano col metodo di Pappenheim-Unna sezioni di fegato nel punto, nel quale è stato praticato l'innesto di materiale tubercolare, cinque o sei giorni dopo l' operazione, si rileva che, mentre il frammento di tessuto introdotto è ancora ben riconoscibile per la sua struttura, la reazione del tessuto circostante è poco accentuata. Notasi una lieve migrazione di leucociti polinucleati che si portano fin dentro il tessuto estraneo e quivi giunti pare vadano incontro a processi regressivi dissolvendosi in granuli; le cellule epatiche, salvo quelle immediatamente limitanti la ferita non mostrano alterazioni apprezzabili, gli elementi connettivi dello stroma del fegato appaiono lievemente ipertrofizzati sotto forma di cellule fusate o ramificate con protoplasma piuttosto abbondante colorabile in rosa. Fra questi elementi connettivi si trovano scarsissime cellule isolate aventi i caratteri delle *Plasmazellen*; nessun accenno di infiltrazione di linfociti.

In un periodo successivo, verso il ventesimo giorno, il quadro

cambia notevolmente. I nodi tubercolari raccolti verso quest'epoca mostrano una parte centrale necrotica, un vero ammasso caseoso risultante evidentemente dalla distruzione del tessuto innestato e degli elementi del fegato prossimi ad esso; attorno si ha una zona più o meno larga, nella quale la struttura del fegato è ancora ben riconoscibile, ma presenta notevoli alterazioni. Gli elementi epiteliali in questa zona assumono una tinta diversa da quelli sani; i nuclei sono pallidi vescicolari i contorni delle cellule meno netti che di norma. A mio avviso questo strato corrisponde alla zona di diffusione dei veleni tubercolari, che sono prodotti dai bacilli situati nella parte centrale del focolaio, le alterazioni delle cellule epatiche sono da interpretarsi come modificazioni necrobiotiche; si tratta con tutta probabilità di elementi, che negli stadi successivi andranno distrutti, contribuendo ad ingrandire l'ammasso caseoso centrale. All'esterno di tale zona necrobiotica si trova uno strato, che potremmo chiamare di reazione, costituito da tessuto connettivo inspessito, formatosi per ipertrofia ed iperplasia degli elementi dello stroma di sostegno, contenente nelle sue maglie abbondanti accumuli di *Plasmazellen*. In alcuni casi queste sono diffuse in tutto lo strato, in altri casi invece esso all'interno, verso la zona necrobiotica, è costituito quasi solo da cellule connettive, mentre all'esterno, verso il tessuto sano, è fatto, si può dire, da sole *Plasmazellen*, che si spingono anche sotto forma di cordoni dentro il tessuto apparentemente sano, qualche volta a distanza notevole dal centro del focolaio. Spesso l'accumulo delle *Plasmazellen* è così considerevole, che col metodo di Pappenheim-Unna si vede a piccolo ingrandimento una striscia intensamente colorata in rosso che circonda a guisa di cornice il nodo tubercolare. Si potrebbe qui parlare di un vero plasmoma simile in tutto, dal punto di vista istologico e forse anche patogenetico, al plasmoma del Lupus.

Le *Plasmazellen* si presentano generalmente nel loro aspetto più tipico, fra esse quelle che si trovano nei vari stadi di divisione cariocinetica sono piuttosto frequenti (fig. 9). Pure non rare sono le forme grandi o gigantesche con due, tre, quattro nuclei (fig. 10) e le forme col nucleo di forma irregolare, a cifra otto od a biscotto,

che forse si possono interpretare come espressione di un processo di divisione diretta (fig. 11). Ho notato che le forme polinucleate non si trovano generalmente in quelle regioni dal plasmoma, dove più attivo appare il processo di cariocinesi, mentre facilmente si incontrano in punti vicini cellule polinucleate e cellule a nucleo strozzato: si potrebbe in via d'ipotesi supporre che la cariocinesi conduca alla moltiplicazione delle cellule, mentre alla divisione diretta del nucleo, non seguita dalla scissione del protoplasma, sarebbe dovuta la formazione degli elementi polinucleati.

In un periodo successivo, 30, 40 giorni dopo l'innesto (naturalmente questi limiti di tempo hanno un valore approssimativo, in quanto che la rapidità, colla quale il processo si svolge, varia colla virulenza del germe, colla quantità del materiale innestato e probabilmente anche colla resistenza dell'animale) il quadro della lesione si trova modificato. Il focolaio centrale caseoso si è esteso; al limite di questo la zona delle cellule epatiche in necrobiosi è scomparsa, al suo posto si trovano accumulati degli elementi coi caratteri delle cosidette cellule epitelioidi, alle quali fanno seguito senza linea netta di demarcazione le cellule connettive e le *Plasmazellen* dello strato di reazione (fig. 8). La derivazione delle cellule epitelioidi dagli elementi del connettivo appare molto evidente. Ma dal nostro punto di vista è più importante il fatto che a quest'epoca entra in campo un altro fattore rappresentato dalla infiltrazione linfocitaria. Mentre in alcuni casi tipici degli stadi prima considerati, la zona infiltrata attorno al tubercolo è costituita da sole *Plasmazellen*, frammezzo alle quali, con fatica, si riesce a scoprire qualche singolo elemento del tipo dei linfociti, negli stadi più avanzati frammezzo alle *Plasmazellen*, e più spesso all'esterno della zona da essi occupata, con una certa prevalenza attorno ai vasi ed ai canalicoli biliari, appaiono degli accumuli notevoli di elementi affatto simili ai linfociti del sangue: linfociti e *Plasmazellen* finiscono quindi a trovarsi fra loro frammischiati. Questi focolai misti, che nel fegato si producono nelle più svariate condizioni sperimentali e sopratutto attorno ad aree di necrosi in qualunque modo provocate, sono quelli che hanno fornito gli argomenti più

importanti per affermare la derivaziono delle *Plasmazellen* da linfociti veri del sangue o da forme simili a linfociti del connettivo, da Marschalkó a Foà, come focolai affatto simili, che si trovano in molte flogosi croniche, per esempio nel Lupus, nel Rinoscleroma, nelle zone limitanti i tumori maligni, hanno fornito ad Unna argomento per sostenere la interpretazione inversa, vale a dire, la derivazione delle forme simili ai linfociti (*Tochterplasmazellen*) dalle *Plasmazellen.* Entrambe le conclusioni sono basate sopra la asserita esistenza di forme di passaggio fra le *Plasmazellen* e gli elementi simili ai linfociti. Tali forme di passaggio dagli uni sono utilizzate per dimostrare la derivazione in un senso, dagli altri nel senso inverso. Ora, che esaminando i focolai formati da *Plasmazellen* e da linfociti si possano trovare esempi di elementi difficilmente assegnabili con sicurezza all' una od all' altra categoria, è vero; tra le più piccole *Plasmazellen* e gli esemplari più grandi dei linfociti, quando questi abbiano nel loro protoplasma qualche ammasso di sostanza basofila, come spesso accade, la distinzione è impossibile. Ma il fatto di trovare riuniti insieme in un punto di un tessuto due categorie di elementi morfologicamente simili, cosicchè alcuni esemplari a struttura meno tipica si confondano tra loro, ci autorizza forse ad ammettere che l' una categoria di elementi è derivata dall' altra, quando altrove noi troviamo le due categorie di elementi ben distinte l' una dall' altra, quando, nel caso speciale, noi troviamo dei focolai esclusivamente formati o da linfociti o da *Plasmazellen?* Io credo che la risposta non possa essere dubbia.

Nei periodi successivi fin dove arriva la mia osservazione, cioè, fin verso il 60° giorno, il processo continua ad estendersi ma senza modificarsi nelle sue linee generali; la caseificazione guadagna terreno a poco a poco, il tipico plasmoma della zona di reazione si mantiene pressochè inalterato, oppure invade il tessuto sano sotto forma di cordoni o di isolette di *Plasmazellen*, i focolai linfocitarî periferici aumentano di numero e di estensione, talvolta in essi appaiono delle cellule giganti.

Siccome il mio scopo non è di studiare il processo tubercolare

nel fegato, ma di utilizzare questo processo per raccogliere dei dati atti ad illuminare la questione della genesi delle *Plasmazellen*, così mi accontenterò di questo rapido riassunto, per necessità un po' schematico, per passare alle osservazioni che più direttamente ci interessano.

Nella zona di reazione ai limiti del plasmoma, che abbiamo descritto, non è difficile di trovare dei punti corrispondenti a quelli che ho disegnato nelle fig. 12, 13 e 14. Si tratta di trabecole di tessuto connettivo iperplastico, la maggior parte degli elementi che le costituiscono, sono fusati o ramificati, con nucleo vescicolare, con scarso reticolo cromatico, tipici fibroblasti, in mezzo ad essi vi sono delle cellule che, pur conservando la forma del corpo e del nucleo e, quel che più interessa, i caratteristici rapporti colla sostanza fondamentale fibrillare e colle altre cellule, si modificano per quanto riguarda le proprietà del loro protoplasma, diventano indistintamente granulose e colorabili coi colori basici quasi che in esse si accumulasse irregolarmente una particolare sostanza basofila. Colla terminologia di Unna si potrebbe dire più brevemente che alcune cellule, mantenendo i loro caratteri morfologici ed i loro rapporti, si arricchiscono di granoplasma.

Nella figura 14 è ritratto un punto da un preparato di un tubercolo solitario del fegato di cavia dopo 21 giorni dall'innesto; è un fascetto di connettivo costituito da una trama di fibrille a decorso parallelo con numerose cellule, che partendo dalla zona di reazione si spinge entro il tessuto epatico sano; ad una estremità del fascetto, quella più lontana dal focolaio tubercolare, si trovano due tipiche cellule fisse di forma fusata con scarso protoplasma (*a*), e accanto due elementi simili per forma, per caratteri del nucleo e per posizione, ma forniti di protoplasma che accusa già una spiccata affinità per la pironina e quindi si colora intensamente in rosso (*b*). A questi fanno seguito una serie di elementi aventi ancora la forma delle cellule fisse, ma con protoplasma più abbondante, nel quale sono evidenti la struttura e la specifica colorabilità del protoplasma delle *Plasmazellen* (*c*). Si arriva in fine all'altra estremità del fascetto dove si incontra una

cellula (*d*) a forma rotondeggiante, con nucleo a ruota, protoplasma granuloso basofilo, ad una cellula, insomma che risponde a tutti i caratteri della *Plasmazelle* tipica.

In questo caso, se la derivazione delle *Plasmazellen* dagli elementi fissi del connettivo non risulta dimostrata in modo assoluto, appare però come l'ipotesi più verosimile per spiegare il reperto. Fatti simili si osservano con grande frequenza ai limiti della zona delle *Plasmazellen* verso il tessuto sano; le fig. 12 e 13 sono a mio avviso degli esempi dimostrativi di stadi di passaggio fra le cellule fisse del connettivo e le *Plasmazellen*. Anche qui colla lattera *a* sono indicate le forme nelle quali la trasformazione è appena iniziata, con *b* quelle dove è alquanto più avanzata, con *c* quelle in cui è quasi completa.

La figura 15 riproduce un reperto che ci riconduce alle fasi iniziali del processo di formazione delle *Plasmazellen*. Dopo cinque giorni soli attorno al materiale innestato, che era ancora ben conservato, esisteva un sottile strato di connettivo giovane ed in questo sparse qua e là poche *Plasmazellen* tipiche; io ho fissato la mia attenzione su alcuni esemplari che si trovavano in prossimità di un piccolo vaso. Se le *Plasmazellen* reppresentassero il prodotto della evoluzione dei linfociti migrati dai vasi, dovremmo aspettarci di trovare nelle fasi iniziali in prossimità dei piccoli vasi degli accumuli di linfociti e tutt'al più frammezzo a questi delle *Plasmazellen* o delle forme di passaggio dai linfociti alle *Plasmazellen*. Se queste derivassero da elementi simili ai linfociti, ma proprii del tessuto e raccolti specialmente attorno ai vasi, il reperto dovrebbe essere identico: ora invece noi troviamo che, a ridosso della parete di un piccolo vaso, esistono alcuni esempi tipici di grosse *Plasmazellen* di forma e dimensione assai lontane da quelle dei linfociti (*c*), mentre manca assolutamente nelle vicinanze ogni traccia di infiltrazione linfocitaria ed, al contrario, vicino alle *Plasmazellen*, si vedono degli elementi connettivi dell'avventizia ipertrofici con protoplasma più abbondante che di norma è dotato di squisita affinità per i colori basici (*a*). Anche in questo caso la interpretazione più verosimile consiste nel ritenere che le *Plasma-*

zellen siano il prodotto di una particolare trasformazione di elementi connettivali fissi e precisamente delle cellule dell'avventizia. Dei fatti simili si rilevano anche negli stadi più avanzati esaminando la regione più esterna della zona di reazione verso il tessuto sano: attorno ai piccoli vasi, che decorrono fra elementi epatici apparentemente inalterati, si incontrano gruppi di *Plasmazellen* tipiche addossate alla parete del vaso, mentre mancano completamente gli elementi simili ai linfociti: le immagini riprodotte nelle fig. 16 e 17 si spiegano in modo soddisfacente se si ammette che le *Plasmazellen*, che vi si trovano, siano derivate dalle cellule connettive dell'avventizia, mentre riescirebbero del tutto incomprensibili per chi vuol sostenere l'origine linfocitaria di questi elementi.

Condizioni molto meno favorevoli per lo studio delle *Plasmazellen* ci offrono quei focolai, nei quali, come abbiamo accennato, queste sono sparse in mezzo ad accumuli di linfociti. Data la non grande differenza di forma e di grandezza fra le *Plasmazellen*, specialmente quelle che costituiscono i plasmomi in periodi di rapido sviluppo, ed i linfociti, dato il fatto che i linfociti hanno un protoplasma basofilo, che in alcuni casi si colora in modo irregolare, quasi che la sostanza basofila vi fosse inugualmente distribuita, data infine la identità nella forma del nucleo dei linfociti e delle *Plasmazellen* tipiche (nucleo a ruota di Marschalkó), si comprende come non sia difficile, scegliendo opportunamente gli elementi, costruire una scala di passaggio graduale fra linfociti e *Plasmazellen* e da questa dedurre o la derivazione delle *Plasmazellen* dai linfociti, come hanno fatto Marschalkó e i suoi seguaci, oppure la derivazione delle forme simili ai linfociti dalle *Plasmazellen*, come ha fatto Unna. Per mio conto, dall'esame accurato di un materiale abbastanza vasto, ho ricavato la convinzione che i fatti messi in evidenza dai sostenitori della dottrina linfocitaria nei focolai misti di linfociti e di *Plasmazellen* non valgono a scuotere la convinzione contraria che risulta dalle osservazioni su esposte sugli infiltrati esclusivamente costituiti da *Plasmazellen*, dove la derivazione di questi elementi delle cellule fisse del connettivo appare

con tutta la evidenza desiderabile. Abbiamo visto che si trovano focolai di sole *Plasmazellen*, è noto che in molteplici casi si incontrano infiltrazioni di soli linfociti senza *Plasmazellen*, ora nessuna meraviglia che si trovino anche focolai, nei quali le due forme sono associate, senza che si debba ammettere che fra esse esista un legame genetico. Se noi supponiamo che ad un determinato stimolo le cellule fisse del connettivo e più particolarmente una speciale categoria di cellule perivasali rispondano modificando la struttura e le proprietà chimiche del loro protoplasma, in modo da trasformarsi in *Plasmazellen*, e che ad altri stimoli, o ad una diversa gradazione di intensità dello stesso stimolo, corrisponda come reazione l' accumulo dei linfociti (qualunque sia la loro provenienza), noi comprenderemo facilmente come in taluni casi si trovino dei plasmomi puri, in altri pure infiltrazioni linfocitarie, in altri infine infiltrazioni di *Plasmazellen* e di linfociti; queste ultime precisamente laddove due stimoli diversi hanno fatto sentire la loro azione contemporaneamente, o in tempi successivi, oppure dove uno stesso stimolo ha successivamente agito con diverse intensità. Così si spiegherebbero tutti i fatti finora conosciuti; ma naturalmente questa interpretazione non ha che il valore di una ipotesi.

Prima di passare ad altro argomento voglio far cenno di alcuni elementi, che ho disegnato nella fig. 18 *a*, e che in certi casi di tubercolosi epatica sperimentale ho incontrato con qualche frequenza. Si tratta di cellule a corpo lamellare con nucleo grande, vescicolare, con protoplasma intensamente basofilo. Questi elementi differiscono dalle *Plasmazellen* per i caratteri del nucleo e perchè il loro protoplasma ha una struttura quasi filamentosa diversa da quella a granuli od a zolle propria delle *Plasmazellen* ed anche perchè col metodo di Pappenheim-Unna assumono un color rosso mattone, che si differenzia dal rosso vivo delle *Plasmazellen*. Io credo, ma non potrei darne una dimostrazione sicura, che questi elementi siano cellule endoteliali alterate, forse rappresentano un modo particolare di reagire, delle cellule endoteliali a quello stimolo che provoca la trasformazione delle cellule connettive in *Plasmazellen*.

Abbiamo veduto come in alcuni casi si riesca a determinare che le cellule che subiscono la trasformazione in *Plasmazellen*, sono elementi dell' avventizia dei vasi, mentre in altri casi pare si tratti delle comuni cellule fisse del connettivo, poichè si trovano forme di passaggio da cellule fisse a *Plasmazellen* nel tessuto connettivo in punti lontani dai vasi. Ma quando si pensi alla grande ricchezza di vasi della trama connettiva del fegato, e si tenga presente che in prossimità del focolaio tubercolare molti vasi possono trovarsi parzialmente obliterati o compressi in mezzo al tessuto in modo che il loro lume non sia più visibile, si comprenderà facilmente come i reperti che abbiamo fin qui esposto non siano sufficienti a risolvere la questione se le *Plasmazellen* derivino solo dalle cellule avventiziali, oppure anche dalle cellule fisse del connettivo. Collo scopo precipuo di tentare di risolvere questo problema, mi sono proposto di portare l' esperimento su un organo, nel quale il connettivo è rappresentato solo dai vasi e dagli elementi perivasali, perciò ho cercato di provocare nel cervello dei processi tubercolari lacalizzati simili a quelli che avevo ottenuto nel fegato.

Ricerche sulla tubercolosi sperimentale del cervello

In questa via sono stato preceduto da Vanzetti e Parodi (106-107), i quali, appunto nell' intento di scindere la parte spettante al connettivo da quella degli elementi di emigrazione e di proliferazione vasale, operando in un organo dove l' impalcatura di sostegno è costituita dalla nevroglia, praticarono nel cervello iniezioni di bacilli di Friedländer, trementina, iodio e carbone.

In queste condizioni gli Autori notarono dapprima la comparsa di pochi leucociti polimorfi e successivamente la proliferazione delle cellule di nevroglia e delle cellule periteliali. Queste ultime in particolar modo prendevano parte attivissima al processo flogistico, andavano aumentando di volume, arricchendosi di protoplasma a reazione nettamente basofila, si moltiplicavano per cariocinesi e potevano talora simulare una forma di *Plasmazellen*, si disponevano

lungo la parete vasale circondandola a guisa di anello poi si spingevano nel tessuto circostante probabilmente esercitando anche una funzione fagocitaria. Sempre però in queste esperienze mancava la tipica infiltrazione linfocitaria e la comparsa di accumuli di vere *Plasmazellen*, che si ottengono cogli stessi stimoli in altri organi. Da ciò gli A. deducono che le *Plasmazellen* non sono di origine ematogena e non dipendono dagli elementi peritelici connettivi, mentre nella mancanza della infiltrazione linfocitaria parallelamente all'assenza di *Plasmazellen* vedono un argomento in favore della dottrina di Foà e Ribbert che queste derivino da linfociti istiogeni proprii dei tessuti connettivi.

Nelle ricerche successive in un caso di tubercolosi cerebrale umana e in encefaliti tubercolari sperimentali nel coniglio gli stessi autori hanno trovato in principio accumuli di linfociti e nella successiva evoluzione del processo comparsa di *Plasmazellen* e questo reperto considerano come argomento positivo in favore della accennata dottrina dell' origine delle *Plasmazellen* dai linfociti istiogeni.

Per le ricerche sulla tubercolosi cerebrale ho utilizzato cavie e conigli, l' operazione dell' innesto è assai semplice. Messo allo scoperto con una incisione, che comprende le parti molli a tutto spessore, la porzione posteriore del parietale, si scolla il periostio e con un trapano si pratica nell'osso un foro di pochi millimetri di diametro, poi incisa la dura madre, con una sottile pinzetta si porta dentro la sostanza cerebrale un frammento di tessuto tubercolare tratto dal peritoneo della cavia, si chiude la ferita con una sutura comprendente la cute e l'aponeurosi epicranica. Operai a questo modo 12 cavie e 15 conigli ed in quasi tutti ottenni lo sviluppo di processi tubercolari localizzati sotto forma di focolai di encefalite o di meningo-cefalite. Io non darò qui una minuta descrizione della struttura dei nodi tubercolari del cervello, che del resto non presenta caratteri speciali, inquantochè, come è ben noto, gli elementi del tessuto nervoso non prendono parte diretta alla formazione del tubercolo, il quale deriva essenzialmente dalla meninge o dai vasi e loro guaina connettiva. Attorno ai nodi tubercolari anche nel

cervello si trovano accumuli talvolta molto abbondanti di *Plasmazellen* disposte in una zona che limita la neoformazione tubercolare dal tessuto sano. In questi plasmomi periferici, come già abbiamo notato negli accumuli analoghi attorno ai nodi tubercolari epatici, si trovano numerose le *Plasmazellen* in cariocinesi. Le figure 19 e 20 ne offrono alcuni esempi tipici. Che si tratti veramente di cariocinesi di *Plasmazellen*, non mi pare possa essere messo in dubbio, sebbene si sia affermato che il diagnosticare come *Plasmazelle* un elemento in cariocinesi è difficile pel fatto che anche in altri elementi durante la fase cariocinetica il protoplasma aumenta la sua affinità per i colori basici, in modo da assumere un aspetto simile a quello delle *Plasmazellen* quando sia trattato coi metodi di colorazione speciali a questi elementi. Per dimostrare la differenza fra le cariocinesi delle *Plasmazellen* e quelle degli altri elementi del tubercolo, nella fig. 20 *c* ho disegnato delle cariocinesi di alcuni elementi verosimilmente da ascriversi alla categoria delle cellule epitelioidi.

In preparati di encefalite tubercolare ho incontrato delle immagini che ricordano esattamente quelle descritte da Unna ed in un lavoro speciale da Erhlich Leo ed interpretate come l' espressione di un particolare processo di derivazione delle *Plasmazellen* dalle cellule fisse del connettivo per formazione endogena o per frammentazione. Si tratta di grandi elementi connettivali ramificati i quali hanno delle *Plasmazellen* incluse nel loro protoplasma, oppure sembrano continuarsi col corpo di una *Plasmazelle* per mezzo di qualcuno dei loro prolungamenti (fig. 21). Io non credo che questi reperti abbiano il valore loro attribuito dagli autori citati; infatti, a prescindere dall'osservazione che un simile processo di formazione endocellulare o di parziale differenziazione del protoplasma di una cellula, non trova riscontro nè nella citologia normale, nè nella patologica, se si osservano con attenzione i preparati, si rileva come le *Plasmazellen* non fanno in questi casi parte integrante del protoplasma delle cellule connettive, nelle quali sembrano incluse, ma come trattisi piuttosto di apparenze dovute a sovrapposizione. A mio avviso si deve ritenere che le *Plasmazellen* in questi casi,

probabilmente per ragioni meccaniche, si applicano sul corpo delle cellule fisse e si scavano in questo quasi una nicchia dando così l'illusione di una inclusione, oppure si adossano così strettamente ai prolungamenti delle cellule stesse da sembrare in continuità con essi. Questi fatti si verificano specialmente quando abbia luogo una rigogliosa e rapida proliferazione di *Plasmazellen* in seno ad un tessuto ricco di grandi cellule connettive lamellari. Nel nostro caso infatti si trovavano nella zona periferica dei nodi tubercolari cerebrali, nei punti dove questi sono in rapporto colla meninge, nei casi di Unna e di Erhlich nelle porzioni periferiche di plasmomi cutanei.

Un interesse particolare pel nostro studio presentano le lesioni del tessuto cerebrale in prossimità dei focolai tubercolari : per un largo tratto attorno al tubercolo si notano sparsi qua e là dei focolai di infiltrazione perivasale più cospicui nei punti vicini alla lesione, sempre meno abbondanti mano a mano che da questa ci si allontana. Tali focolai, nei quali sono numerose le *Plasmazellen*, si prestano a mio avviso molto bene per lo studio della origine di queste cellule. Siccome i bacilli tubercolari rimangono, almeno per lungo tempo, localizzati nel punto di innesto e nelle immediate vicinanze, così noi possiamo ammettere che l'azione dei veleni da essi elaborati si faccia sentire prima e più intensamente sul tessuto vicino al punto dell'innesto e solo più tardi e meno intensamente sulle parti via via più lontane, cosicchè le alterazioni dei vasi più lontani dal centro del tubercolo ci rappresentano le fasi iniziali della reazione di questi organi al veleno, mentre mano a mano che ci avviciniamo al centro, incontriamo le fasi più avanzate. Data questa gradazione di intensità delle alterazioni vasali, noi possiamo in un solo preparato seguire le fasi successive del processo ed ottenere una rappresentazione della successione cronologica di tali fasi. La fig. 22 mostra appunto l'aspetto di un vasellino del cervello in un punto abbastanza lontano dal focolaio tubercolare, nel quale il tessuto nervoso non mostrava alterazioni sensibili. Il vasellino è costituito da una parete endoteliale rivestita da uno strato di elementi di natura connettivale, che rappresentano una tonaca avven-

tizia ridotta alla sua più semplice espressione. Ora noi vediamo che a ridosso della parete endoteliale si trovano alcune *Plasmazellen* tipiche, mentre nello spazio perivasale mancano assolutamente le cellule simili ai linfociti. Le *Plasmazellen* occupano esattamente la posizione delle cellule dell'avventizia, delle quali ricordano ancora la forma, come si può rilevare dal confronto con alcune di queste cellule inalterate che si scorgono accanto alle *Plasmazellen* stesse. A mio avviso in questi casi l'interpretazione che tali elementi siano derivati da una trasformazione delle cellule dell'avventizia si impone come l'unica accettabile. In punti un po' più prossimi al focolaio tubercolare si trovano dei vasi, nei quali l'accumulo delle *Plasmazellen* nello spazio perivasale è più abbondante, cosicchè si può parlare di veri plasmomi perivasali (fig. 23, 24, 25). Anche qui l'infiltrazione è esclusivamente costituita da grandi *Plasmazellen* tipiche, mancano del tutto i linfociti, mentre esistono degli elementi che, da una parte per la loro forma e per i loro rapporti colla parete del vaso ricordano da vicino le cellule connettive dell'avventizia, mentre dall'altra per i caratteri strutturali e microchimici del loro protoplasma si devono già riconoscere come vere *Plasmazellen*.

L'infiltrazione perivasale non mantiene però sempre questo carattere di massima semplicità, in vasi che decorrono vicino al focolaio tubercolare si trovano spesso infiltrazioni miste di *Plasmazellen* e di linfociti, fino ad arrivare ad infiltrazioni nelle quali i linfociti hanno la parte preponderante. Le figure 26 e 27 sono due esempi di tali infiltrati misti. Qui vediamo fra le tipiche *Plasmazellen* degli elementi in tutto simili ai linfociti del sangue; però, mentre troviamo facilmente numerose forme di passaggio fra le *Plasmazellen* e le cellule connettive dell'avventizia, mancano le forme di passaggio fra *Plasmazellen* e linfociti. Io credo quindi che, come ho già osservato pel fegato, anche in questi casi l'interpretazione che più si adatta a spiegare i fatti, consiste nell'ammettere che le infiltrazioni perivasali abbiano una doppia origine e che, mentre le *Plasmazellen* derivano dalle cellule connettive dell'avventizia, i linfociti solo secondariamente vengono a frammischiarsi

ad esse. Quale sia l'origine di questi linfociti, se derivino da elementi simili preesistenti nel tessuto normale, ma in numero così scarso da sfuggire alla osservazione, se derivino da linfociti del sangue od eventualmente dalla circolazione linfatica, a me non è stato dato di stabilire. Il fatto però della loro indipendenza dalle *Plasmazellen* mi pare che risulti in modo chiaro dall' osservazione spassionata dei fatti. Le figure 26 e 27 hanno anche importanza da un altro punto di vista. Esse dimostrano infatti come dei vasi, nei quali esiste un processo di infiltrazione perivasale abbastanza avanzato, conservino inalterato il loro endotelio. Questo reperto che io ho verificato costantemente, dimostra, a mio avviso, come con tutta probabilità le cellule endoteliali dei vasi non prendano parte al processo di formazione delle vere *Plasmazellen.*

Così queste ricerche sulla encefalite tubercolare sono una conferma dei dati raccolti collo studio delle epatiti: la questione, se oltre le cellule dell'avventizia anche altre cellule fisse del connettivo possano dar luogo a *Plasmazellen*, resta necessariamente insoluta. L'aver però ottenuto la dimostrazione che veri plasmomi si formano in punti, nei quali solo le cellule avventiziali possono entrare in giuoco, è un buon argomento per far propendere verso l'opinione che le cellule avventiziali abbiano nella formazione delle *Plasmazellen* almeno la parte preponderante.

Ricerche complementari sulla paralisi progressiva

Come complemento delle suesposte ricerche sperimentali nella tubercolosi cerebrale ho esaminato alcuni pezzi di cervello in sette casi di paralisi progressiva.*

La presenza di elementi aventi i caratteri delle *Plasmazellen*, raccolti specialmente attorno ai vasi, nel cervello fu segnalata fino

* Al Prof. Ceni del Frenocomio di San Lazzaro a Reggio Emilia, al Dott. Gonzales del Manicomio di Mombello e specialmente al Dott. Ris direttore del Manicomio di Rheinau, che mi fornirono il materiale per questi studi, esprimo qui tutta la mia riconoscenza.

dal 1877 da Obersteiner (63), Vogt (110) le ritrovò in abbondanza nei processi infiammatori e riparatori provocati nel coniglio con ferite del cervello con o senza introduzione di corpi stranieri e nella demenza paralitica. Mahaim (46, 47) afferma di aver trovato delle *Plasmazellen* solo nella metà dei casi di paralisi generale da lui studiati, mentre costante è la presenza di infiltrazioni perivasali costituiti da linfociti. Simili infiltrazioni secondo l'A. si trovano anche nella sifilide cerebrale, cosicchè la diagnosi differenziale istopatologica non sarebbe possibile. Degenkolb (17) ha incontrato delle *Plasmazellen* in tutti i casi di paralisi progressiva studiati, ma, ciò nonostante, conclude che esse non sono da considerarsi come un reperto patognomonico per la malattia, mentre rappresentano un buon argomento in favore del carattere infiammatorio ed infettivo di essa. Havet (27), pure riconoscendo che nella paralisi progressiva si trovano spesso raccolte perivasali di *Plasmazellen*, afferma che tali accumuli non sono caratteristici della malattia, perchè fatti simili egli ha potuto rilevare anche in cervelli di ammalati di mente che non erano certamente paralitici. In un lavoro successivo in collaborazione con Boeckmans (28), occupandosi in modo speciale dello studio delle lesioni vascolari del cervello dei paralitici, afferma che l'infiltrazione perivasale è di derivazione molto complessa e che l'analisi degli elementi che la costituiscono deve essere fatta con tutti i metodi che si posseggono per distinguere fra loro gli elementi. Applicando diversi di questi metodi, l'A. ritiene di aver dimostrato che, oltre ai linfociti, prendono parte alla infiltrazione perivasale anche delle vere cellule di nevroglia, che furono sempre confuse cogli elementi di origine connettivale. Per le *Plasmazellen* ammette che derivino direttamente dal sangue, dà anzi una figura, nella quale si vede una di queste cellule dentro un vaso, e che siano destinate a trasformarsi in cellule connettive; anzi i grandi elementi a nucleo pallido, segnalati da vari autori come componenti della infiltrazione perivasale, non sarebbero che *Plasmazellen* in via di trasformarsi in cellule fisse.

Buck (15) in un lavoro fatto su 18 cervelli di paralitici conclude per l'origine fibroblastica delle *Plasmazellen* che si riscontrano

nella paralisi generale. Secondo questo A. elementi simili alle *Plasmazellen* si possono trovare anche dentro i vasi, ma questi sono di origine endoteliale, si avrebbero anzi tutte le forme di passaggio fra gli elementi dell' endotelio, che presenta segni di proliferazione mitotica, e le *Plasmazellen* tipiche. Le *Plasmazellen* che si trovano intorno ai vasi si formerebbero a spese degli elementi dell'avventizia. I clasmatociti e le *Mastzellen*, secondo l'A., sarebbero da porre nello stesso gruppo delle *Plasmazellen*. Quanto alla funzione, tutti questi elementi sarebbero privi di potere fagocitario e destinati invece ad esercitare una sorta di secrezione.

Alzheimer (6) nel suo grande lavoro sulla paralisi progressiva si occupa pure delle *Plasmazellen*. In 170 casi di diagnosi indubbia l' Autore ha trovato degli elementi che egli giudicò identici alle *Plasmazellen*, sia diffusi nella corteccia cerebrale, sia raccolti negli spazi linfatici perivasali. L'A. non tratta la questione dell'origine di tali elementi. Questa parte del problema è invece discussa ampiamente in un lavoro di Nissl (62) pubblicato insieme a quello di Alzheimer e che si occupa in modo speciale dell' istopatologia della corteccia cerebrale nella paralisi progressiva. Da un numero imponente di osservazioni accuratissime l' A. viene alle conclusioni seguenti: nella guaina linfatica dei vasi del cervello dei paralitici, accanto ad alcune *Mastzellen* e forse ad alcune *Gitterzellen* (cellule granulo-grassose), si trovano prevalentemente forme simili ai linfociti, forme di passaggio, quali si hanno anche nel sangue circolante, e *Plasmazellen*. I linfociti, gli elementi simili ai linfociti e le *Plasmazellen* sono di origine esclusivamente ematogena. Le *Plasmazellen* derivano da linfociti migrati, che nello spazio linfatico perivasale subiscono una particolare trasformazione. Non è possibile determinare con sicurezza se, accanto ai linfociti, anche grossi leucociti mononucleati prendano parte alla formazione delle *Plasmazellen*. Naturalmente queste conclusioni presuppongono che l'A. ammette la possibilità della emigrazione dei linfociti, egli infatti esplicitamente l' afferma. Questa conclusione del Nissl, così recisamente contraria alle idee da me esposte nelle pagine precedenti sulla origine delle *Plasmazellen*, furono quelle che mi spinsero a intrap-

prendere qualche ricerca di controllo su materiali analoghi a quelli da lui studiati per potere esprimere sulla questione un' opinione personale.

In tutti i 7 casi da me studiati sono facilmente riuscito a riscontrare gli infiltrati perivasali caratteristici descritti e raffigurati con grande esattezza da Nissl. Devo però subito dichiarare che non ho potuto persuadermi che la interpretazione più verosimile della genesi delle *Plasmazellen*, che abbondano negli infiltrati stessi, sia quella sostenuta dall'autore tedesco.

Richiamo l' attenzione sopra le figure 28, 29 e 30 che rappresentano dei casi, in cui la lesione vasale era affatto iniziale. Nella fig. 28 troviamo al di là dell'endotelio del vaso una serie di quattro *Plasmazellen* tipiche; la forma del loro corpo ed i loro rapporti ricordano da vicino le cellule dell'avventizia; mancano affatto i linfociti o forme simili. Per spiegare questo reperto, che del resto è assai frequente e che dal Nissl stesso è stato rilevato e disegnato in parecchie figure, colla dottrina ematogena dell' A. bisognerebbe ammettere che in alcuni vasi in un dato momento pochi linfotici emigrino attraverso la parete, si dispongano nello spazio perivasale ed immediatamente tutti subiscano una profonda trasformazione dei loro caratteri tanto da assumere l' aspetto delle cellule rappresentate nella fig. 28. Ora questo non si potrà dichiarare, a priori, impossibile; ma a me pare che, dato questo reperto, data la necessità di ricorrere ad una ipotesi per interpretare l'origine delle *Plasmazellen* che vi figurano, è molto più ovvio pensare che esse derivino da una modificazione delle cellule avventiziali, che da una trasformazione di linfociti migrati dai vasi. Le stesse considerazioni si possono ripetere per le fig. 29, 30 e 33; qui fra le *Plasmazellen* tipiche si trovano alcune cellule molto simili ad esse per la forma, ma con protoplasma povero di quelle sostanze che coi colori basici danno la reazione caratteristica (granoplasma). Sulla natura di tali elementi è difficile esporre un giudizio. Io credo che l' ipotesi più verosimile è che essi rappresentino delle *Plasmazellen* in preda a processi degenerativi: noto che queste cellule, in preparati colorati con metodi che non mettono bene in

evidenza il protoplasma cellulare, possono facilmente confondersi con linfociti.

Le fig. 31 e 32 sono destinate a mettere in evidenza come anche nella paralisi progressiva sia facile trovare intorno ai vasi, insieme alle tipiche *Plasmazellen*, degli elementi che stabiliscono tutta una scala di passaggio dalle *Plasmazellen* stesse alle cellule connettive dell'avventizia (*a*, *b*, *c* fig. 31 e 32), anzi dallo studio dei preparati dei cervelli dei paralitici io credo che si possono ricavare i reperti più dimostrativi in questo senso e ciò si comprende, quando si pensi alla maggiore lentezza, colla quale il processo deve compiersi in questi casi, in confronto all'andamento relativamente acuto dei processi che si producono sperimentalmente.

Naturalmente non sempre si trovano degli infiltrati perivasali costituiti in modo esclusivo, o quasi, da *Plasmazellen*, come quelli fin qui considerati; si incontrano dei vasi circondati da accumuli imponenti di elementi simili a linfociti ed altri, in cui linfociti e *Plasmazellen* sono mescolati fra loro senza ordine. Però si hanno anche infiltrati perivasali molto considerevoli, nei quali i linfociti mancano completamente. Ripeto qui che la esistenza di infiltrati misti di *Plasmazellen* e di linfociti non infirma la mia conclusione tratta dagli infiltrati iniziali di sole *Plasmazellen* e dall'osservazione delle forme di passaggio fra *Plasmazellen* e cellule dell'avventizia.

Conclusioni

Il formulare delle conclusioni che riassumano il frutto delle osservazioni, che sono venuto fin qui esponendo, è certamente cosa ardua; bisogna riconoscere che siamo nel campo dell'ipotesi, giacchè, come dapprincipio ho avvertito, nella questione che ci occupa, come sempre quando si tratta di determinare l'origine di una data categoria di elementi o la via da essi seguita nelle loro successive trasformazioni, senza che alla trasformazione stessa sia possibile di assistere colla osservazione diretta, è vano sperare di arrivare a raccogliere delle prove di valore assoluto e

bisogna limitarsi a indagare quale sia fra le supposizioni posssibili la più verosimile. Fatte queste riserve, io crederei di poter mettere avanti le proposizioni seguenti.

1.° Nella questione generale, se le *Plasmazellen* siano elementi di origine ematogena o di origine istiogena, la osservazione obiettiva dei fatti deve far propendere per la seconda ipotesi. Le *Plasmazellen* sono da interpretarsi come una forma particolare, probabilmente transitoria, che elementi fissi del connettivo assumono sotto l' influenza di speciali stimoli. Se tutti gli elementi fissi del connettivo, o solo una particolare categoria di essi, siano capaci trasformarsi in *Plasmazellen*, non si può determinare con sicurezza. Risulta però che nella formazione delle *Plasmazellen* hanno un'importanza preponderante gli elementi connettivi che stanno attorno ai vasi, Adventizialzellen di Marchand o cellule simili ai clasmatociti di Maximow.

2.° Il processo di trasformazione delle cellule fisse in *Plasmazellen* descritto da Unna e da Ehrlich Leo, per parziale trasformazione del protoplasma seguìta da frammentazione del corpo cellulare, non è confermato.

3.° Gli elementi simili ai linfociti, che si trovano insieme alle *Plasmazellen* o soli, a costituire i focolai comunemente detti di *infiltrazione parvicellulare*, sono per la loro origine indipendenti dalle *Plasmazellen*, essi non derivano da queste quindi loro non si addice il nome di *Tocterplasmazellen* o di *Atropischeplasmazellen* di Unna, nè sono capaci di trasformarsi con ulteriore evoluzione in *Plasmazellen*. L' accumulo dei linfociti è una forma di reazione del tessuto e dei vasi, che può essere contemporanea, ma che è sempre indipendente da quell' altra forma di reazione, che dà luogo alla trasformazione delle cellule fisse in *Plasmazellen;* è probabile che l' accumulo dei linfociti risponda a stimoli diversi, od a stimoli di grado diverso, da quelli che producono l' apparizione delle *Plasmazellen*. Quale sia l' origine degli elementi simili ai linfociti nei processi infiammatori cronici non è determinabile con sicurezza, non si esclude che essi possano derivare dal sangue o dalla circolazione linfatica per emigrazione attiva.

4.° È possibile che per effetto di stimoli simili a quelli che producono la trasformazione delle cellule fisse in *Plasmazellen*, anche altri elementi di origine mesenchimale ed in particolare gli elementi della milza e delle ghiandole linfatiche (grandi linfociti, leucociti mononucleati, forme di passaggio) si modifichino assumendo caratteri simili a quelli delle *Plasmazellen* propriamente dette.

5.° Il meccanismo di formazione delle *Plasmazellen* e le ragioni ultime dell'apparire delle particolari note morfologiche e chimiche del protoplasma, che le caratterizzano, come pure la funzione ed il significato di questi elementi sono da ritenersi del tutto ignoti, giacchè nessuno dei tentativi di interpretazione finora proposti è tale da reggere alla critica.

6.° I nuclei delle *Plasmazellen* si moltiplicano per cariocinesi e per divisione diretta, con ogni probabilità solo quando il nucleo si divide per cariocinesi fa seguito la divisione del corpo cellulare, mentre la divisione diretta del nucleo porta alla formazione di elementi polinucleati.

Pavia, Gennaio 1906.

BIBLIOGRAFIA

1. **Almkuist** — Beiträge zur Kenntniss der Plasmazellen insbesondere beim Lupus — Arch. f. Derm. u. Syph. Bd 58, N. 1, Taf. VII u. VIII.
2. **Almkuist.** — Weiteres zur Plasmazellenfrage — Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 34, S. 281.
3 **Almkuist.** — Meine letzte Antwort an Herrn Dr. A. Pappenheim — Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 34, S. 612.
4. **Almkuist.** — Bemerkungen zu den von Unna genannnten Almkuist'schen Plasmazellen -- Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 34.
5. **Almkuist.** — Ueber die Emigrationsfähigkeit der Lymphocyten — Virchow's Archiv. Bd. 169, H. 1, 1902.
6. **Alzheimer Al.** — Histologische Studien zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse — Herausgegeben von F. Nissl. Fischer, Jena, 1904.
7. **Arnold.** — Ueber das Vorkommen lymphatischen Gewebes in den Lungen — Virchow's Archiv. Bd. 80. 1880.
8 **Arnold.** — Altes und Neues über Wanderzellen, insbesondere deren Herkunft und Umwandlung — Virchow's Archiv. Bd. 132.
9. **Bardenheuer F.** — Ueber die histologischen Vorgänge bei der durch Terpentin hervorgerufenen Entzündung im Unterhautzellgewebe — Ziegler's Beiträge Bd. 10, S. 394, Taf. XVIII.
10. **Baumgarten.** — Ueber die Herkunft der in Entzündungsheerden auftretenden Lymphkörperchenartige Elemente — Centralbl. f. allg. Pathol. 1890.
11. **Baumgarten.** — Die Rolle der fixen Zellen in der Entzündung — Berl. klin. Woch. 1900, S. 857.
12. **Boddaert.** — Nouvelles études exp. sur l'œdème limphatique — Leiden's Festschrift. 1902.
13. **Borst.** — Chronische Entzündung und pathologische Organisation — Ergeb. der allg. Path. IV Jahrg. 1897.

14. **Bosellini.** — Delle così dette *Plasmazellen* nei granulomi cutanei — Giornale it. delle mal. vener. e della pelle. Fasc. 2°, 3°. 1902.

15. **Buck D.** — Les cellules plasmatiques de la paralysie générale — Journal de Neurologie, Année 10, N. 6, 1905.

16. **v. Büngner.** — Ueber die Einheilung von Fremdkörpern unter Einwirkung chemischer und mihroparasitärer Schädlichkeiten — Ziegler's Beiträge Bd. 19.

17. **Degenkolb.** — Beiträge zur pathologischen Anatomie der kleinen Hirngefässe — Zeitsch. f. Psychiatrie Bd. 59.

18. **Dominici.** — Sur l'origine de la Plasmazelle — C. R. de l'Ass. des Anat. Lyon, 1901.

19. **Ehrlich Leo.** — Der Ursprung der Plasmazellen — Virchow's Archiv. Bd. 175 1904, S. 198.

20. **Ehrlich P.** — Beiträge zur Kenntniss der Anilinfärbungen und ihrer Verwendung in der mikroskopischen Technik — Arch. f. mikr. Anat. 1877, S. 263.

21. **Enderlen u. Iusti.** — Beiträge zur Kenntniss der Unna' schen Plasmazellen — Deut. Zeitsch. f. Chir. Bd. 62, 1902.

22. **Fick.** — Aufklebe-Methode oder Schälchen-Methode bei der Färbung von Paraffinschnitten — Centralbl. f. allg. Path. 1905, N. 15.

23. **Foà.** — Sulla produzione cellulare nell' infiammazione ed in altri processi analoghi con particolare riguardo alla produzione delle plasmacellule — Memorie R. Acc. delle Scienze di Torino, Serie II, Tom. 52, pag. 259. 1902.

24. **Foà.** — Sul midollo delle ossa dei colombi nella guarigione delle ferite — R. Acc. di Med. Torino, 1903.

25. **Foà.** — Tendovaginite e tubercolosi della pelle — Arch. Sc. med. Vol. 28, N. 4, 1904.

26. **Hammerl.** — Ueber die beim Kaltblüter um Fremdkörper einw. Zellformen und deren weit. Schicksale — Ziegler's Beiträge Bd 19, 1896.

27. **Havet.** — Des lésions vasculaires du cerveau dans la paralysie générale — Bull. de l' Acad. Roy. de Belgique, 1902, 1 tav.

28. **Havet.** et **Boeckmans.** — Nouvelle contribution à l'étude des lésions vasculaires du cerveau des paralytiques généraux — Bull. de le Soc. de med. ment. de Belgique, 1903.

29. **Herbert.** — The young Plasmacell or Lymphocit in chronic inflammation — Journal of. Pathology and Bacteriology, 1900.

30. **Himmel.** — Die Plasmazellen — Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 34 S. 543.

31. **Hirschfeld.** — Sind die Lymphocyten amoeboider Bewegung fähig? — Berl. klin. Woch. 1901, N 40.

32. **Hodara.** — Y-a-t-il des cellules plasmatiques (*Plasmazellen*) dans les organes ematopoietiques normaux de l' homme — Ann. de Dermat. et de Syph. Tome VI, N. 10, p. 856, Pl. III.

33. **Joannovics.** — Ueber das Vorkommen, die Bedeutung und Herkunft der Unna'schen Plasmazellen bei verschiedenen pathologischen Prozessen — Zeitsch. f. Heilkunde Bd. 20, N. 1, 1899.

34. **Jadassohn.** — Demonstration von Unna's Plasmazellen und von eosinophilen Zellen in Lupus und anderen Geweben — Verhand. d. deut. dermat. Gesell. II Congress 1891. — Arch. f. Dermat. u Syph. Erganzungsheft. 1892.

35. **Jadassohn.** — Bemerkungen zu Unna's Arbeit über seine Plasmazellen — Berl. Klin. Woch. 1893.

36. **Jolly.** — Sur les Plasmazellen du grand epiploon — C. R. Soc. de Biol. 1900, p. 1104.

37. **Jolly.** — Clasmatocytes et Mastzellen — C. R. Soc. de Biol. 1900.

38. **Jolly.** — Cellules plasmatiques, cellules de Ehrlich et clasmatocytes — C. R. Soc. des Anatom. II Session, Lyon 1901. p. 78.

39. **Jolly.** — Sur les mouvements des Lympocytes — C. R. Soc. de Biol. 1902. p. 661.

40. **Jolly.** — Sur les mouvenments des Lymphocytes. — Archives de med. exp. et d' anat. path. 1903.

41. **Joseph.** — Zur Plasmazellenfrage — Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 34. 1902, S. 167.

42. **Justi K.** — Ueber die Unna'schen Plasmazellen in normalen und tübercolösen Granulationen — Virchow's Archiv. Bd. 150, 1897, p. 197, Taf. IV.

43. **Klemensiewicz.** — Ueber die Entzüdung und Eiterung — Festschr. f. A. Rollet. Jena, 1893.

44. **Krompecher.** — Beiträge zur Lehre von den Plasmazellen — Ziegler's Beitr. Bd. 24, 1898, Taf. V.

45. **Else v. der. Leyen.** — Ueber Plasmazellen in pathologisch veränderten Geweben — Jnaug. Diss. Halle a. S. 1901.

46. **Mahaim.** — De l'importance des lésions vasculaires dans la paralysie générale et d' autres psycoses — Bull. de l' Acad. de Med. de Belgique 1901.

47. **Mahaim.** — Importance diagnostique des lésions vasculaires dans la paralysie générale — Ibidem.

48. **V. Marschalkó.** — Ueber die sogenannten Plasmazellen : ein Beitrag zur Kenntniss der entzündlichen Infiltrationszellen — Arch. f. Dermat. u. Syph Bd. 30 1895.

49. **V. Marschalkó.** — Zur Plasmazellenfrage — Centralbl. f. allg. Path. 1899. S. 851.

50. **V. Marschalkó.** — Die Plasmazellen in Rhinoskleromgewebe insbesondere über die hyaline Degeneration derselben such bei einigen anderen pathologischen Prozessen — Arch. f. Dermat. u. Syph. 1900.

51. **Marchand.** — Bericht über einige neuere in path. Institut zu Marburg durch

*

die Herren Hammerl, v. Büngner und Goetze ausgefuhrten Untersuchungen über Eutzündung und Heilungsprozess — Sitzber. d. Gesell. z. Beford. d. ges. Naturw. Nov. 1895.

52. **Marchand.** — Bedeutung des grosskernigen Vanderzellen – Sitzungsber. der Gesell. z. Beford. d. ges. Naturw. Marburg. 1897.

53. **Marchand.** — Ueber die bei Entzündung in der Peritonealhöhle auftretenden Zellformen. — Verhand. d. deut. path. Ges. Bd. 1 1898.

54. **Marchand.** — Der Prozess der Wundheilung — Deutsche Chirurgie Bd. 16, 1901.

55. **Marchand.** — Ueber Clasmatocyten, Mastzellen, und Phagocyten des Netzes. — Verhand. d. deut. Path. Ges. Bd. IV, 1901.

56. **Maximow.** — Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neubildung von Bindegewebe — Ziegler's Beit. Supplementband V, 1902.

57. **Maximow.** — Entstehung, Structur und Veränderungen des Narbengewebes — Ziegler's Beit. Bd. 34, 1903.

58. **Maximow.** — Bindegewebsneubildug und Veränderung der Mast-und Fettzellen — Ziegler's Beiträge Bd. 35, 1904.

59. **Micheli.** — Anemia grave e pseudoleucemia plasmacellulare — Arch. p. le Sc. Med. vol. 27, N. 1.

60. **Morandi.** — Sull'infiammazione interstiziale del rene — Arch. p. le Sc. Med. V. 28, N. 1, 1904

61. **Nikiforoff.** — Untersuchungen über den Bau und Entwickelungsgeschichte des Granulationsgewebes — Ziegler's Beiträge Bd. 8, s. 402.

62. **Nissl.** — Zur Histologie der paralitischen Rindenerkrankungen — Histologische und histopathologische Arbeiten über Grosshirnrinde. Bd. 1, Fischer. Iena, 1904.

63. **Obersteiner.** — Beiträge zur path. Anatomie der Gehirngefässe. — Wiener med. Jahrbücher, 1877.

64. **Paltauf.** — Entzündliche Neubildung — Ergeb. der allg. Path. Morph. und Physiol. 1895, s. 277.

65. **Paltauf.** — Entzündliche Neubildung — Ergeb. d. allg. Path. u. path. Anat. Abth. II, 1894.

66. **Pappenheim.** — Wie verhalten sich dei Unna'schen Plasmazellen zu Lymphocyten — Virchow's Archiv. Bd. 165 u. 166, 1894.

67. **Pappenheim.** — Ueber das Vorkommen einkerniger Zellen in gonorroischen Urethralsecret — Virchow's Archiv. Bd. 164, 1901.

68. **Pappenheim.** — Plasmazellen und Lymphocyten in genetischer und morphologisch-tinktorieller Hinsicht — Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 82, 1901.

69. **Pappenheim.** — Eine neue chemische elektive Doppelfärbung für Plasmazellen — Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 33, 1901.

70. **Pappenheim.** — Mikroskopische Demonstration von Lymphocyten und Plasmazellen — Verhand. d. deut. path. Gesell. Bd. IV, 1902.

71. **Pappenheim.** — Nachträgliches zur Plasmazellenfrage — Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 34, 1902.

72. **Pappenheim.** — Weitere kritische Ausführungen zum gegenwärtigen Stand der Plasmazellenfrage — Virchow's Arch Bd. 169, 1902.

73. **Pappenheim.** - In Sachen der Plasmazellen — Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd 34, 1902.

74. **Pappenheim.** — Almkuist, Plasmazellen und kein Ende — Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 34, 1902.

75. **Parodi Umberto.** — Sugli elementi costitutivi del midollo delle ossa in alcuni processi flogistici locali — Arch. per le Sc. Med. Vol. 28.

76. **Porcile.** — Untersuchungen über die Herkunft der Plasmazellen in der Leber — Ziegler's Beiträge Bd. 36, 1904.

77. **Pröscher.** — Ueber experimentelle Erzeungung von Lymphocytenexudaten — Virchow's Archiv. Bd. 179, H. 1.

78. **Ramon y Cajal.** — Estudios histològicos sobre los tumores epiteliales — Rev. trim. micr. Tom. 1, pag. 83.

79. **Ramon y Cajal.** — Manual de Anatomia patologica general — 1' Ediz. Barcelona 1890, p. 184-199.

80. **Ranwier.** — Les clasmatocites — Arch. d'Anat. micr. Tome 3, 1899-900, pag. 22 Pl. III.

81. **Ribbert.** — Beiträge zur Entzündung — Virchow's Arch. Bd. 150, 1897.

82. **Rieder.** — Beiträge zur Kenntniss der Leukocytose — Leipzig 1892.

83. **Saxer.** — Ueber die Eutwickelung und den Bau der normalen Lymphdrüsen — Anat. Hefte 1 Abth. H. 19, 1896.

84. **Schreiber.** — Ein bequemes Object zum Studium der Mastzellen (Clasmatocyten) — Münch. med. Woch. Bd. 50, 1902.

85. **Schreiber.** — Die Bedeutung der sogen. Clasmatocyten Ranwier's — Centrabl. f. allg. Path. Bd. 12, 1901.

86. **Schlesinger.** — Ueber Plasmazellen und Lymphocyten — Virchow's Archiv. Bd. 169, 1902.

87. **Schottländer.** — Ueber Eierstockstübercolose — Iena, Fischer, 1897.

88. **Schridde.** — Beiträge zur Lehre von den Zellkörnelungen. Die Körnelungen der Plasmazellen — Anat. Hefte H. 85-86, 1905.

89. **Schridde.** — Weitere Untersuchungen über die Körnelungen der Plasmazellen — Centrabl. f. allg. Path. 1905, N. 11.

90. **Schridde.** — Zur Histologie des Rhinoskleroms. - Ein Beitrag zur Plasmazellenfrage und zur Genese der hyalinen Körperchen — Arch. f. Dermat und Syph. Bd. 73, H. 1, S. 107, 1905.

91. **Schulze M.** — Ein heizbarer Objectthisch — Arch. f. mikr. Anat. 1865.

92. **Schwarz.** — Studien über im grossen Netz des Kaninchens vorkommende Zellformen — Virchow's Archiv. Bd. 179, 1905.

93. **Speek (van der) und Unna.** — Zur Kenntniss der Waldeyer'schen Plasmazellen und Ehrlich'schen Mastzellen — Montash. f. prakt. Dermat. Bd. XIII S. 364.

94. **Unna.** — Ueber Plasmazellen insbesondere bei Lupus — Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. XII N. 7.

95. **Unna.** — Ueber die Bedeutung der Plasmazellen für die Genese der Geschwülste der Haut, der Granulome und anderer Hautkrankeiten — Berl. klin. Woch. 1892, N. 49.

96. **Unna.** — Gegenbemerkungen — ibidem. 1893, N. 9.

97. **Unna.** -- Ueber Plasmazellen. — Antikritisches und Methodologisches — Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 20, 1895.

98. **Unna.** — Die neuen Protoplasma-Theorien und das Spongioplasma — Ibidem, 1896.

99. **Unna.** — Eine Modification der Pappenheim'schen Färbung für Granoplasma — Ibidem, Bd. 35, 1902.

100. **Unna** Die Almkuist'schen Plasmazellen — Ibidem, Bd. 34, 1902.

101. **Unna.** — Antwort — ibidem, Bd. 34 1902.

102. **Unna.** — Histologischer Atlas zur Pathologie der Cutis — Heft 6-7, 1903.

103. **Unna.** — Art. Plasmazellen der Encyclopaedie der mikroskop. Technik. herausg. v. Erhlich, Krause.

104. **Waldeyer.** — Ueber Bindegewebszellen — Arch. f. mikr. Anat. Bd. XI, S. 176, 1875.

105. **Waldeyer.** — Ueber Bindegewebszellen insbesondere über Plasmazellen — Sitzber. d. pr. Ak. d. Wiss. Berlin 1895 S. 75.

106. **Vanzetti** e **Parodi.** — Encefaliti sperimentali in rapporto alla origine delle Plasmacellule — Res. III Cong. Soc. it. di Patol. Roma 1903 in " Lo Sperimentale ,, anno 59°, Fasc. 1, p. 629.

107. **Vanzetti** e **Parodi.** — Encefaliti sperimentali in rapporto all'origine delle Plasmacellule — Giorn. R. Acc. di Med. Torino 1905, N. 7-8.

108. **Williams.** — A critical summary of recent literature on Plasmacells and Mastcells — The American Iournal of the medical Sciences, Iuni 1900.

109. **Wlassow u. Sepp.** — Zur Frage bezügl. der Bewegung und der Emigration der Lymphocyten des Blutes — Virchow's Archiv. Bd. 176, 1904.

110. **Vogt.** — Das Vorkommen von Plasmazellen in der mensch. Hirnrinde — Monatschrift f. Psichiatrie Bd. 9.

111. **Wolff.** — Untersuchungen über Pleuraergüsse. I. II. III. — Berl. klin. Woch. 1901, N. 34 u. 45 u. 1902, N. 6.

112. **Wolff.** — Giebt es eine aktive Lymphocytose? — Deutsche Aerztezeitung 1901, N. 18.

113. **Wolff.** — Ueber die aktive Beweglichkeit der Lymphocyten — Berl. klin. Woch. 1901, N. 52.

114. **Wolff.** — Les mouvements amoeboides des lymphocytes et leur influence sur la Pathologie générale -- Arch. de Med. exp. et d'Anat. path. 1902.

115. **Wolff.** — Ueber Mastzellen in Exsudaten — Münch. med. Woch. N. 6, 1902.

116. **Wolff u. Torday.** — Ueber die experimentelle Erzeugung von Lymphocytenexsudaten — Berl. klin. Woch. 1904, N. 49.

117. **Ziegler E.** — Ueber die Betheilung der Leukocyten an der Gewebsneubildung — Ref. am X med. Congress zu Berlin 1890.

118. **Ziegler E.** — Lehrbuch der allg. Pathologie und pathol. Anatomie -- 10 Anfl. Fischer, Iena 1901.

119. **Ziegler K.** — Histologische Untersuchungen über das Oedem der Haut und des Unterhautzellgewebes — Ziegler's Beiträge Bd. 36, 1904.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE

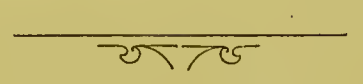


Tavola I.

Fig. 1. — Da una ulcera tubercolare della cute — Focolaio tubercolare con gruppi di *Plasmazellen* alla periferia.

Metodo Pappenheim-Unna — Obb. 2 mm. ap. Zeiss. oc. 4 comp.

Fig. 2. — Dallo stesso pezzo — Accumulo perivasale di *Plasmazellen* — Forme di passaggio dalle cellule avventiziali.

Metodo c. s. — Obb. 2 mm. ap. Zeiss. oc. 6 comp.

Fig. 3. — Da una granulazione tubercolare della dura madre — *Plasmazellen* tipiche e linfociti o *Tochterplasmazellen* di Unna.

Met. ed ingr. c. s.

Fig. 4. — Da una ulcera tubercolare della cute — Plasmoma perineurico.

Met. ed ingr. c. s.

Fig. 5. — Dallo stesso pezzo — Due *Plasmazellen* entro un fascetto nervoso inalterato.

Met. ed ingr. c. s.

Fig. 6. — Da un nodo tubercolare epatico del bue — Cellula gigante, linfociti e *Plasmazellen*.

Met. c. s. — Obb. 2 mm. ap. Zeiss. oc. 4 comp.

Fig. 7. — Da un cancro del labbro — Focolaio perivasale di *Plasmazellen*.

Met. c. s. — Obb. 2 mm. ap. Zeiss. oc. 6 comp.

Fig. 8. — Sezione completa di un tubercolo del fegato della cavia dopo 13 giorni dall' innesto.

a) zona caseosa.

b) zona delle cellule epitelioidi.

c) zona di reazione.

d) tessuto epatico.

Met. c. s. — Obb. 5ª Korist. oc. 3.

Fig. 9. — Da un tubercolo del fegato della cavia 21 giorni dopo l'innesto — Cariocinesi delle *Plasmazellen.*

Met. c. s. — Obb. 2 mm. ap. Zeiss. oc. 8 comp.

Fig. 10 e **11.** — Da tubercoli epatici della cavia 21, 23, 35 giorni dopo l'innesto; esempii di *Plasmazellen* polinucleate ed a nucleo strozzato.

Met. ed ingr. c. s.

Tavola II.

Fig. 12 e **13.** — Da tubercoli epatici di cavie rispettivamente 33, 35 giorni dopo lo innesto

a) elementi fissi del connettivo o dell'avventizia, nei quali la trasformazione in *Plasmazellen* è appena iniziata.

b) forme di passaggio.

c) *Plasmazellen* tipiche.

Met. c. s. — Obb. 2 mm. ap. Zeiss. oc. 6 comp.

Fig. 14. — Da un tubercolo epatico di cavia 21 giorni dopo l' innesto.

a) cellule fisse del connettivo.

b) fasi iniziali della trasformazione in *Pasmazellen.*

c) fasi più avanzate.

d) *Plasmazellen* tipiche.

Met. ed ingr. c. s.

Fig. 15. — Dal fegato di cavia in prossimità dell' innesto di materiale tubercolare dopo 5 giorni.

a) cellula avventiziale a protoplasma basofilo.

c) *Plasmazellen* tipiche.

Met. ed ingr. c. s.

Fig. 16 e **17.** — Dal fegato di cavia in prossimità di un tubercolo dopo 35 giorni dall' innesto — *Plasmazellen* con disposizione perivasale.

Met. ed ingr. c. s.

Fig. 18. — Infiltrazioni miste di linfociti e *Plasmazellen* nel fegato di cavia in prossimità ad un focolaio tubercolare dopo 16 giorni dall'innesto.

a) probabili cellule endoteliali alterate.

Met. c. s. — Obb. 2 mm. ap. Zeiss. oc. 4 comp.

Fig. 19. — Meningo-encefalite tubercolare sperimentale nella cavia dopo 19 giorni dall'innesto — Cariocinesi di *Plasmazellen.*

Met. c. s. — Obb. 2 mm. ap. Zeiss. oc. 6 comp.

Fig. 20. — Dallo stesso animale — Cariocinesi di *Plasmazellen.*

c) Cariocinesi di cellule epiteliodi.

Met. ed ingr. c. s.

Fig. 21. — Dallo stesso animale — Pretese forme di produzione endogena delle *Plasmazellen* dalle cellule fisse del connettivo.

Met. ed ingr. c. s.

Fig. 22. — Dal cervello di un coniglio in prossimità di un focolaio tubercolare dopo 8 giorni dall'innesto — *Plasmazellen* tipiche addossate alla parete endoteliale di un capillare dilatato.

Met. ed ingr. c. s.

Fig. 23, 24, 25. — Dal cervello di cavie in prossimità di focolai tubercolari rispettivamente dopo 13 e 20 giorni dall' innesto — Plasmomi puri perivasali.

Met. ed ingr. c. s.

Tavola III.

Fig. 26, 27. — Dal cervello di un coniglio in prossimità di un focolaio tubercolare dopo 10 giorni dall' innesto — Infiltrazioni miste di linfociti e *Plasmazellen.*

Met. ed ingr. c. s.

Fig. 28. — Dal cervello di un uomo di 41 anni morto di paralisi progressiva — Circunv. parietale ascendente — Serie di *Plasmazellen* lungo un piccolo vaso.

Met. di Unna (policromes Methylenblau, Glycerinaeter Methode) ingr. c. s.

Fig. 29, 30. — Dallo stesso caso — Circunv. parietale ascendente — Infiltrazione perivasale di *Plasmazellen* tipiche e degenerate.

Met. ed ingr. c. s.

Fig. 31, 32. — Dal cervello di un uomo di 33 anni morto per paralisi progressiva — Circunv. frontale ascendente — Infiltrazione perivasale di *Plasmazellen* e linfociti.

a) Cellule avventiziali con protoplasma basofilo.

b) Forme di passaggio.

c) *Plasmazellen* tipiche.

Met. Pappenheim-Unna ing. c. s.

Fig. 33. — Dal cervello di una donna di 36 anni morta di paralisi progressiva — Circunv. frontale ascendente — Infiltrazione perivasale con grandi *Plasmazellen* — Forme degenerative — *Gitterzellen.*

Met. Unna ingr. c. s.

Tutte le figure furono disegnate colla camera chiara modello Apáthy di Koristka tenendo il foglio all'altezza del preparato.

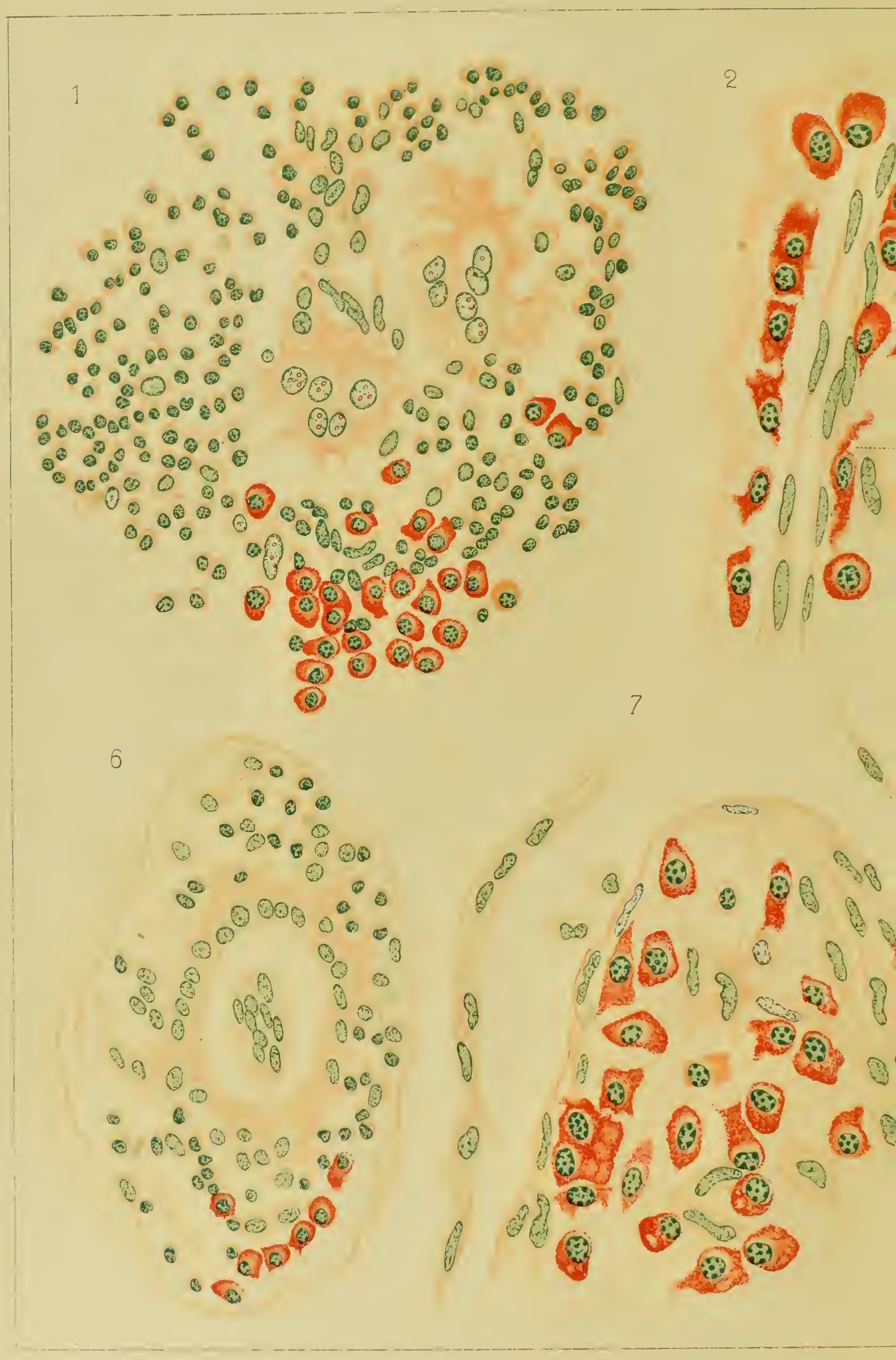
25 FEB 26

25 FEB 26

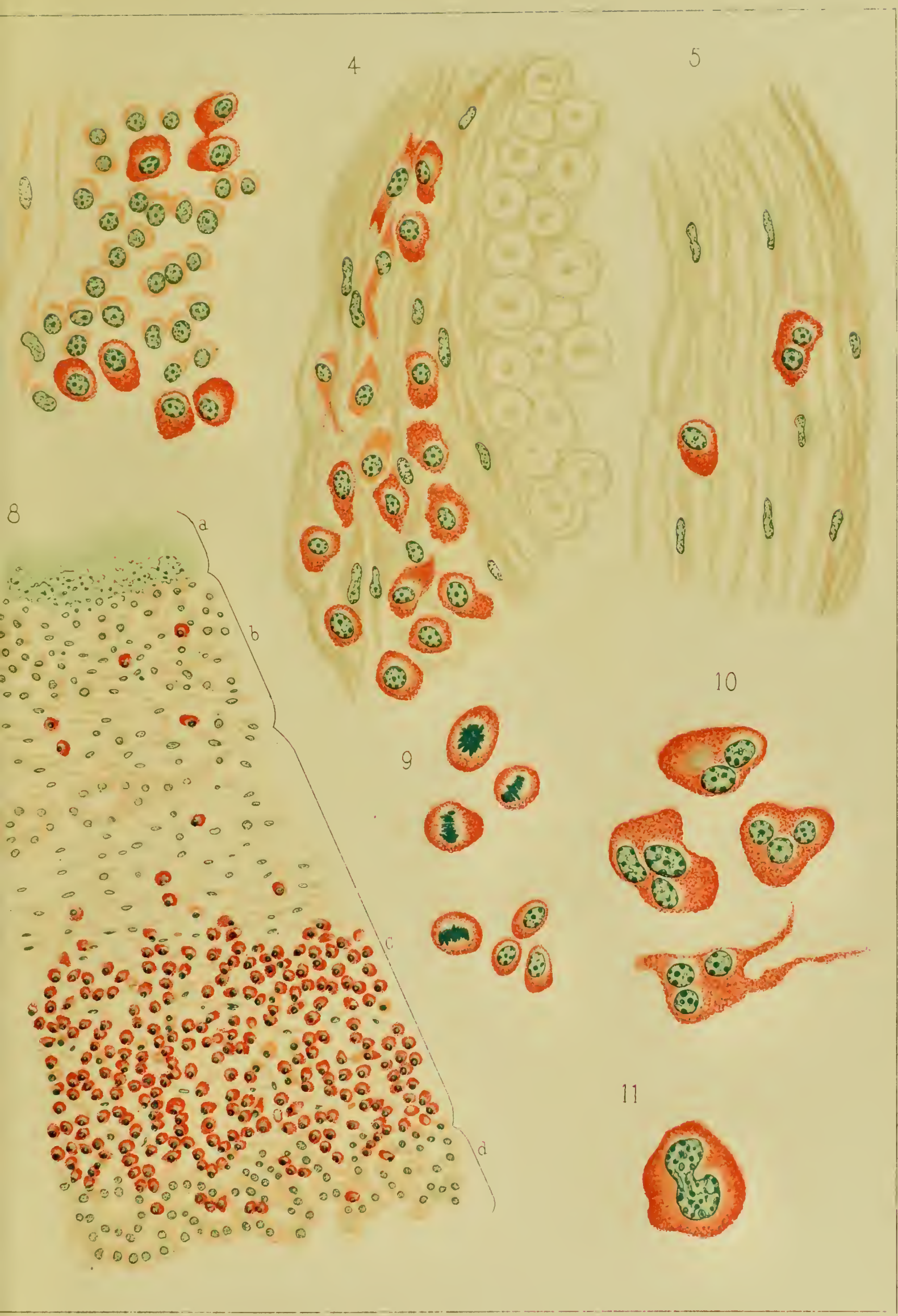
25 FEB 26
LIBRARY

25 FEB 29
LIBRARY

E. VERATTI Ricerche sulla origine delle *Plasmazellen*



E Veratti dis



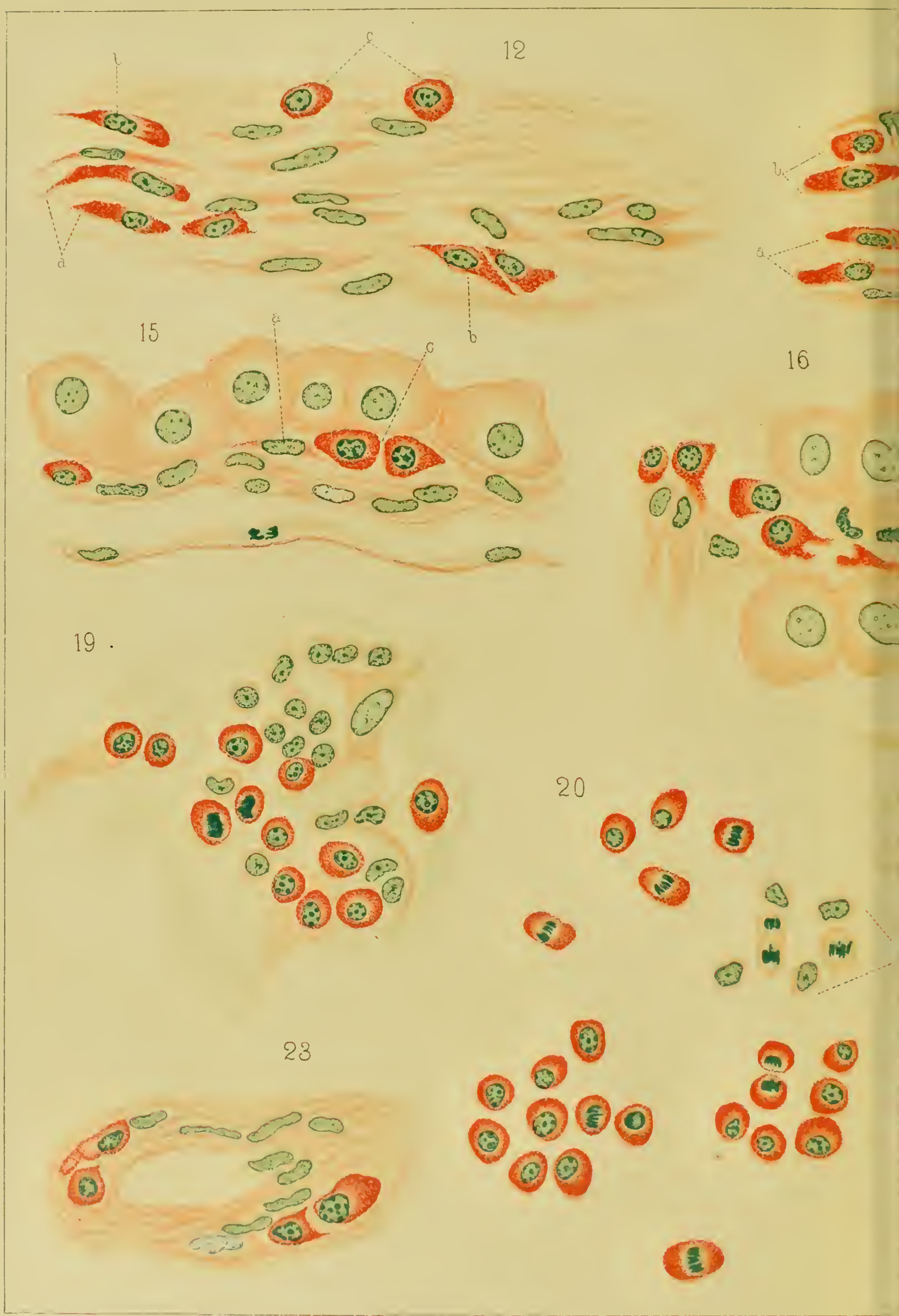
Lit. Tacchinardi e Ferrari - Pavia

25 FEB 26
LIBRARY

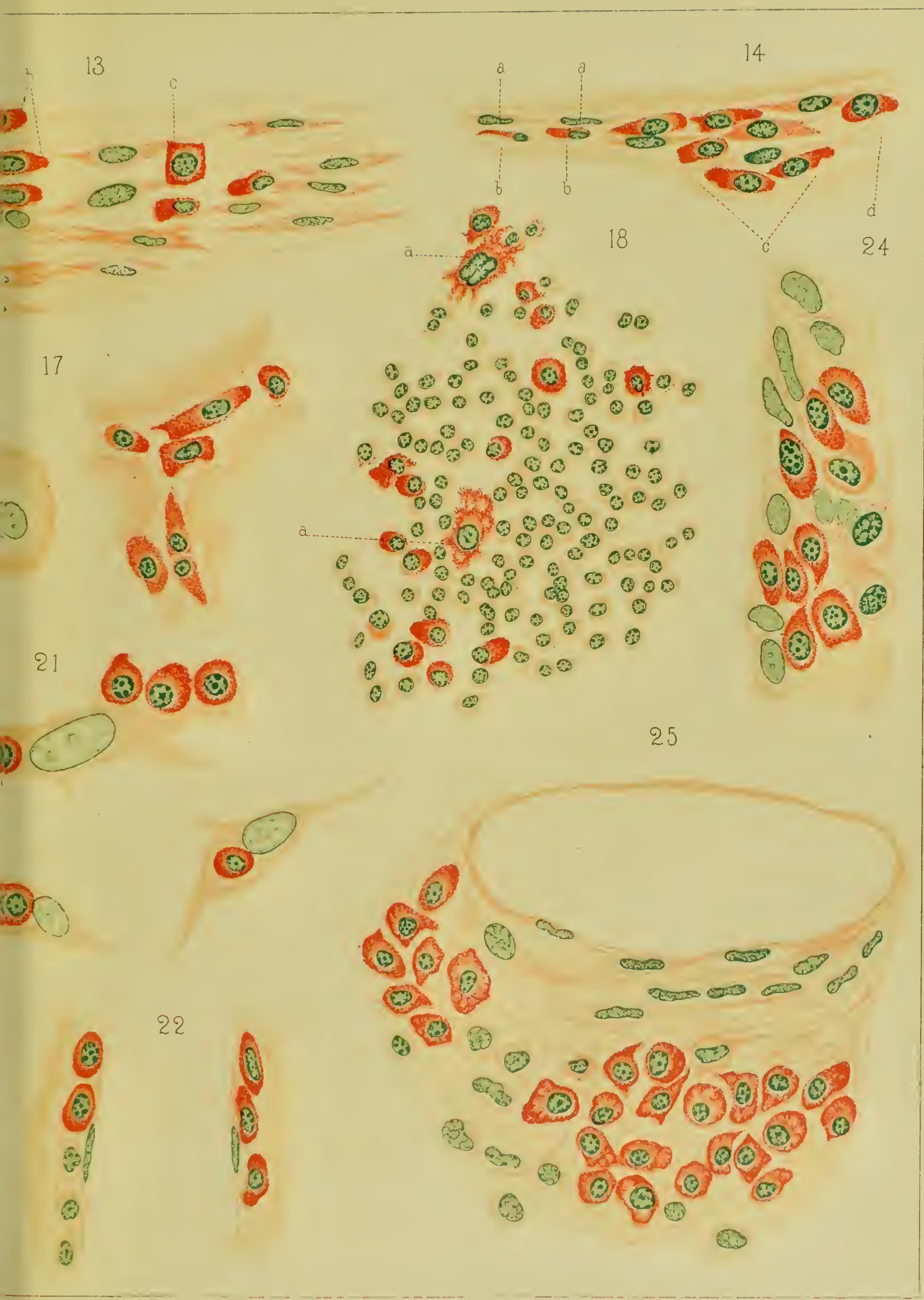
25 FEB 26
LIBRARY

25 FEB 26
LIBRARY

E. VERATTI-Ricerche sulla origine delle *Plasmazellen*



E. Veratti dis



Lit. Tacchinardi e Ferrari - Pavia

25 FEB 26

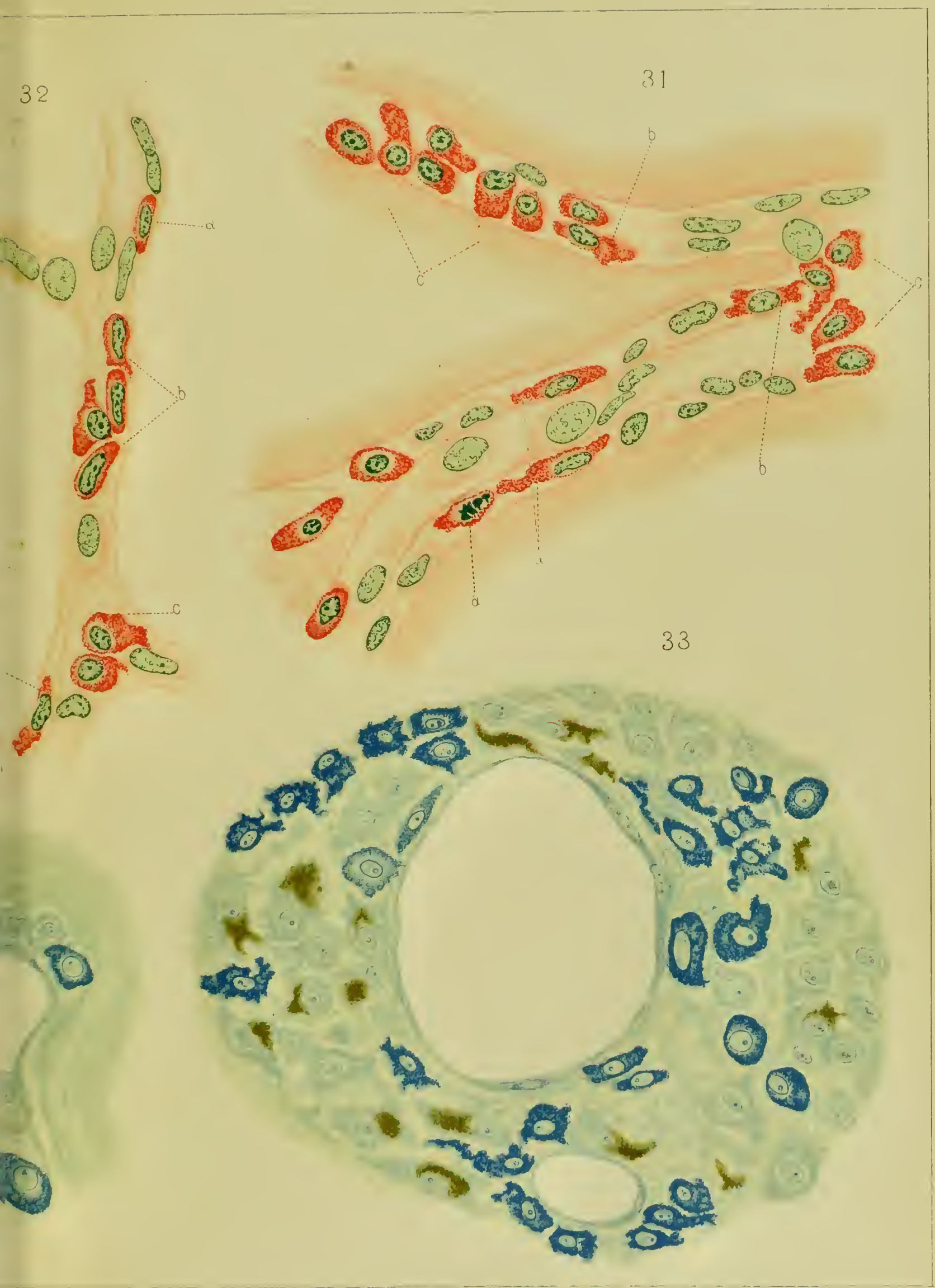
25 FEB 26

25 FEB 26

25 FEB 26

E. VERATTI-Ricerche sulla origine delle *Plasmazellen*

Veratti dis.



Lit. Tacchinardi e Ferrari - Pavia

25 FEB 26

25 FEB 26